FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1985 - N° 61

TITRE DE LA THESE

RESPONSABILITE DES MEDICAMENTS DANS LA SURVENUE D'EFFETS INATTENDUS OU TOXIQUES

Essai d'étude de Pharmacovigilance
sur 142 cas d'hospitalisations à
CHALON SUR SAONE

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 18 Juin 1985

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GUILLEMAIN Françoise née GAVANOU
née le 7 Septembre 1953
à Lyon (69)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545819_0001

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1985 - N°

TITRE DE LA THESE

RESPONSABILITE DES MEDICAMENTS DANS LA SURVENUE D'EFFETS INATTENDUS OU TOXIQUES

Essai d'étude de Pharmacovigilance
sur 142 cas d'hospitalisations à
CHALON SUR SAONE

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 18 Juin 1985

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GUILLEMAIN Françoise née GAVANOU
née le 7 Septembre 1953
à Lyon (69)

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyen : J.P. DIDIER

Assesseurs : R. PUTELAT
P. ZAHND
L. JEANNIN
M. DAVID

PROFESSEURS HONORAIRES

J. BALLIVET
F. BARON
F. CABANNE
F. DESTAING
Mlle G. PALLOT
G. RUCART

PROFESSEURS DES UNIVERSITES -PRATICIENS HOSPITALIERS

Anatomie	J.M. AUTISSIER
Anatomie Pathologique	R. MICHIELS Mlle E. JUSTRABO
Anesthésie et Réanimation Chirurgicale	B. CAILLARD M. WILKENING
Bactériologie-Virologie	A. KAZMIERCZAK
Biochimie	P. PADIEU J. DEDREUX G. MACK
Biophysique	J.L. PELLETIER
Biostatistiques et Informatique Médicale	Mme L. DUSSERRE
Cancérologie	J. GUERRIN
Cardiologie et Maladies Vasculaires	P. LOUIS
Chirurgie Générale	S. BRIET G. PIGANIOL J.P. FAVRE
Chirurgie Orthopédique et Traumatologique	P. GRAMMONT
Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. DAVID
Chirurgie Vasculaire	R. BRENOT
Clinique Chirurgicale	H. VIARD
Clinique Médicale	P. CORTET
Clinique Médicale Infantile	M. ALISON
Clinique Obstétricale et Gynécologique	J. JAHIER
Dermatologie	D. LAMBERT
Endocrinologie et Maladies Métaboliques	J.M. BRUN
Epidémiologie Economie de la Santé et Prévention	A. GISSELMANN
Gastro-entérologie	Cl. KLEPPING J. FAIVRE
Gynécologie et Obstétrique	J.P. FELDMAN
Hématologie	J. BONHOMME
Histologie et Embryologie	P. ZAHND

Immunologie	F. MARTIN
Maladies Infectieuses-Maladies Tropicales	H. PORTIER
Médecine Interne (Gériatrie)	M. GAUDET
Médecine Légale	A. MARIN
Néphrologie	G. RIFLE J.M. CHALOPIN
Neuro-Chirurgie	A. THIERRY
Neurologie	R. DUMAS
O.R.L.	Ph. ROMANET
Parasitologie	P. CAMERLYNCK
Pathologie Chirurgicale	C. FERRY
Pathologie Médicale	R. PUTELAT
Pédiatrie	J.L. NIVELON
Pharmacologie (Clinique)	A. ESCOUSSE
Physiologie	J. KLEPPING M. FANTINO
Pneumologie	L. JEANNIN Ph. CAMUS
Psychiatrie d'Adultes	P. TRAPET
Radiologie	J.P. MABILLE M. WEILLER D. BINNERT
Radiothérapie	J.C. HORIOT
Rééducation Fonctionnelle	J.P. DIDIER
Rhumatologie	J. STRAUSS
Sémiologie Chirurgicale	P. AUPECLE
Sémiologie Médicale	J.B. BOUHEY
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale	G. MALKA

AGREGE LIBRE

Ophtalmologie	P.G. MOREAU

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

JURY DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur ESCOUSSE

Membres : Monsieur le Professeur VIARD
Monsieur le Professeur MARIN
Monsieur le Professeur GUERIN

Membre invité : Monsieur le Docteur BERNARD

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur ESCOUSSE

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse et de contribuer à sa réalisation

Il nous a toujours accueilli avec la plus grande bienveillance

Nous avons apprécié la valeur de ses conseils dans la réalisation de ce travail

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A nos Maîtres et Juges

Monsieur le Professeur MARIN

Nous le remerçions de bien vouloir juger cette thèse

Nous avons beaucoup apprécié la clarté et la valeur de son enseignement

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur VIARD

Il nous a fait l'honneur de juger ce travail

Nous admirons ses compétences et sa très grande bienveillance

Nous avons été séduit par le dynamisme de son service de chirurgie

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse considération.

Monsieur le Professeur GUERIN

Nous le remerçions d'accepter de juger ce travail

Nous avons beaucoup d'estime pour la valeur de son enseignement

Il a suscité notre admiration de par ses qualités humaines dans l'approche du malade cancéreux

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur BERNARD

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail passionnant et de contribuer à sa réalisation

Nous avons apprécié ses qualités d'interniste et son dynamisme pendant quatre années d'Internat au Centre hospitalier de Chalon sur Saône

Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance et de toute notre estime.

A Monsieur le Professeur BARRY

Nous aurons toujours à l'esprit son exemple et son sens de l'enseignement. Sa grande bienveillance et l' Accueil de sa maison restent pour nous un émouvant souvenir.

Au Docteur Catherine SGRO

Au Docteur Béatrice TAVERNIER

Nous les remerçions pour l'aide précieuse qu'elles nous ont apportéeet la grande disponibilité dont elles ont fait preuve à notre égard.

Aux Docteurs QUENTIN
DELATTRE
FAURE
BRECHARD
BONS

Nous avons beaucoup apprécié la qualité de leur enseignement et leur profonde bienveillance au cours des semestres passés dans leurs services

Qu'ils soient assurés de notre profonde gratitude et de notre considération.

Au Docteur Richard MONGENOT

Nous le remerçions particulièrement pour sa collaboration amicale et ses compétences d'Adjoint au service Accueil-Porte.

A la mémoire de mes grands-parents

A ma grand-mère

A mes parents, à toute ma famille

A Dominique, à nos enfants : Marie Pierre et Olivier

A ma belle-famille

A Claire et Dominique, à Françoise et Bernard

A Hélène et Jean

A tous mes amis

En remerciement de votre affection
et de votre aide, en témoignage de
ma reconnaissance et de mon profond
attachement.

Nous remerçions particulièrement :

. Monsieur Jean LAMBERT pour ses compétences, sa précieuse participation à l'élaboration de cette étude et son Amitié

. La secrétaire, Nadine DECOUCHE pour la qualité de son travail , son accueil et sa gentillesse inaltérable

. Madame Josette ROMAND pour sa bienveillance et sa disponibilité

. L'ensemble du personnel du service Accueil-Porte qui par ses compétences a contribué à réaliser concrètement ce travail

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant l'effigie d'HIPPOCRATE, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés ; et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

*

* *

PLAN

	pages	pages
INTRODUCTION		
LA PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE		4 à 13
I - DEFINITION		
II - HISTORIQUE		
III - ORGANISATION		
IV - CONCLUSION		
METHODES D'IMPUTABILITE EN PHARMACOLOGIE		14 à 31
I - IMPUTABILITE INTRINSEQUE	17 à 27	
II - IMPUTABILITE EXTRINSEQUE	27 à 29	
III - PRINCIPAUX FACTEURS D'ERREURS DANS LA DETERMINATION DE L'IMPUTABILITE	29 à 30	
IV - CONCLUSIONS	30 à 31	
NOTRE ETUDE		32 à 150
I - OBJECTIFS	33	
II - MATERIEL ET METHODES	34 à 48	
III - DISCUSSION ET COMMENTAIRES PAR CLASSES THERAPEUTIQUES	48 à 114	
IV - DISCUSSION	115 à 150	
MIEUX PRESCRIRE CHEZ LE SUJET AGE		151 à 158
CONCLUSION		
BIBLIOGRAPHIE		
TABLE DES MATIERES		

INTRODUCTION

Connue depuis l'Antiquité, la pathologie dite IATROGENE regroupe les manifestations provoquées, favorisées ou aggravées par la pratique médicale, chirurgicale, ou l'usage des structures de soins.

Ces trente dernières années de nombreux auteurs ont attiré l'attention sur la fréquence et la gravité possibles des accidents liés à des explorations diagnostiques ou à la prise de médicaments et sur leur coût humain et économique.

Des statistiques de plus en plus étoffées tentent d'apprécier le rôle que jouent les accidents médicamenteux (AM) dans le recrutement hospitalier.

Des enquêtes rétrospectives effectuées, conjointement ou non dans plusieurs services hospitalo-universitaires depuis 1969 avaient recensé les malades hospitalisés pour AM sévères notamment dans les unités médicales polyvalentes de soins intensifs, comme en témoignent les travaux de Ph. AUZEPY et P. TRUNET (3,48) ; depuis une quinzaine d'années des statistiques significatives dénonçent une très nette augmentation de la fréquence des AM (graves ou non), mais peu de publications comportent de façon détaillée et comparable la liste des médicaments incriminés.

Elles soulignent par ailleurs que le risque d'apparition d'un accident médicamenteux s'accroît avec le nombre de drogues administrées et que la susceptibilité aux médicaments augmente avec l'âge du patient sans prépondérance de sexe (8,9,15,51).

Pour préciser ces faits, nous avons entrepris une étude portant sur 9 mois au service Accueil-Porte de Chalon sur Saône, où transitent environ 50 % des patients admis en hospitalisation.

Nous avons tenté d'apprécier l'importance, la nature et la gravité des accidents liés aux effets secondaires médicamenteux, survenus chez des patients adressés la plupart du temps par des médecins généralistes.

Ce travail a recensé les conséquences parfois redoutables des accidents médicamenteux dans une population âgée (65 ans et plus), plus particulièrement exposée et plus sensible aux effets secondaires médicamenteux qu'une population d'adultes jeunes.

CHAPITRE I

La Pharmacovigilance en France

I- DEFINITION
II- HISTORIQUE
III- ORGANISATION
IV- CONCLUSION

La Pharmacovigilance en France

I - DEFINITION

D'après l'OMS, la Pharmacovigilance (PV) c'est toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probable entre les médicaments et leurs "effets indésirables" dans une population.

On entend par effet indésirable : "toute réaction nuisible, non recherchée, se produisant fortuitement aux doses utilisées chez l'homme à des fins prophylactiques, diagnostiques ou thérapeutiques (39).

Ces deux définitions fixent les limites et les objectifs de la PV : Les effets indésirables des médicaments (ou effets secondaires inattendus ou toxiques) font l'objet de demandes d'évaluation d'Imputabilité, qui tentent d'établir une relation de causalité entre la symptomatologie observée et le médicament incriminé.

II - HISTORIQUE

Depuis 1962, où se sont révélés les drames terribles imputables à la THALIDOMIDE *, s'est effectuée la prise de conscience du devoir de surveiller plus étroitement les traitements precrits, à la recherche d'éventuels effets secondaires médicamenteux encore appelés "effets inattendus ou toxiques" (44).

L'organisation de cette surveillance s'est progressivement mise en place et, en 1971, l'OMS s'est dotée d'un CENTRE MONDIAL DE PV.

En 1972 se sont crées en France des centres pilotes de pharmacovigilance et, en 1973, avec l'accord de l'OMS, un CENTRE MONDIAL DE PV a été mis en place au sein de l'Organisation Française de la Santé.

Instituée officiellement par un Arrêté du 2 Décembre 1976, l'ORGANISATION DE LA PV a été modifiée à plusieurs reprises :

- par le Décret du 30 Juillet 1982 publié au "Journal Officiel" du 4 Août 1982,
- par le réçent Décret du 24 Mai 1984 publié au "Journal Officiel" du 30 Mai 1984.

Dès la mise en place de ces structures et de leur organisation, la pharmacovigilance a beaucoup progressé en France, notamment dans ces cinq dernières années.

III - ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE

Les effets secondaires (ES) inattendus ou toxiques des médicaments peuvent être observés par : le patient lui-même, le(s) médecin(s) prescripteur(s), les dentistes, les pharmaciens, les infirmières, les sages-femmes, les industriels du médicament etc...

Tous devraient aussitôt alerter le Centre hospitalier de PV le plus proche : il existe un centre de PV dans chaque centre hospitalier régional et universitaire, soit 28 en France (voir leur liste en annexe du châpitre) ; leurs coordonnées précises sont

consignées dans les premières pages du Dictionnaire VIDAL.

Les centres hóspitaliers de PV sont regroupés en une Association régie selon la Loi 1901 ; ils assurent le RECUEIL SYSTEMATIQUE DES INFORMATIONS, à l'échelon local et régional, relatives aux effets inattendus ou toxiques des médicaments. Ces informations sont colligées sur des fiches de PV utilisant des critères exploitables par ordinateur. Ces fiches sont éditées par le Ministère de la Santé et tenues disponibles dans tous les centres hospitalo-universitaires où sont généralement intégrés les centres de PV. Le recueil des effets secondaires s'effectue, soit de façon ponctuelle par courrier (voir en annexe du châpitre la fiche standardisée disponible à Dijon), soit par contact téléphonique avec le praticien, soit par visite au centre hospitalier. Il s'effectue aussi par recueil systématique dans les services.

Le Centre National de PV CENTRALISE l'ensemble de ces informations qui sont traitées dans le respect d'un SECRET MEDICAL général et absolu.

Depuis le Décret du 30 Juillet 1982 une Commission Nationale de PV siège à la Direction de la Pharmacie et du Médicament, auprès du Ministre chargé de la Santé.

Le réçent Décret du 24 Mai 1984 a précisé la nouvelle organisation de la PV comme suit :
La Commission Nationale a pour MISSIONS :
1° De recueillir et d'évaluer les informations sur les effets secondaires inattendus ou toxiques les médicaments, postérieurement à la délivrance de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).
2° De donner un avis au Ministre chargé de la Santé sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et accidents qui se sont révélés liés à l'emploi d'un médicament ou à l'emploi simultané de plusieurs médicaments.
3° De proposer au Ministre chargé de la Santé des enquêtes ou des travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la PV (il s'agit d'études à l'échelon national).
La Commission Nationale de PV comprend :
1° 5 membres de droit désignés par les structures administratives

concernées : Direction de la Pharmacie et du Médicament, Direction générale de la Santé, Direction des Hôpitaux, Institut national de la Santé et de la recherche médicale (INSERM), Laboratoire national de la Santé.

2° 27 membres nommés pour une durée 3 ans par le Ministre chargé de la Santé et qui comprennent :

- 11 cliniciens dont au moins 3 médecins généralistes,
- 10 toxicologues ou pharmacologues,
- 3 pharmaciens hospitaliers,
- 1 pharmacien d'officine,
- 1 personnalité scientifique proposée par le Ministre chargé de la Consommation,
- 1 personnalité compétente en matière de pharmacovigilance dans l'industrie pharmaceutique.

La Commission peut faire appel à des experts-consultants choisis sur une liste établie par Arrêté du Ministre chargé de la Santé.

Les travaux de la Commission Nationale sont préparés par un comité technique comprenant :

1° les membres de droit de la Commission,

2° 1 représentant de chacun des 28 centres régionaux de PV.

Ce comité technique est chargé notamment de COORDONNER la collecte des informations ainsi que les enquêtes et travaux confiés aux centres régionaux en homogénéisant : les enquêtes ponctuelles, les rapports mensuels, les sources bibliographiques etc...

Ce même Décret du 24 Mai 1984 précise les MISSIONS dévolues aux centres régionaux de PV (qu'ils soient intégrés à un centre hospitalier régional faisant partie d'un centre hospitalo-universitaire doté d'un service de pharmacologie clinique ou pharmacologie, ou qu'ils soient intégrés à un centre de traitement des intoxications) :

1° Recueillir les déclarations que doivent leur transmettre les médecins, chirurgiens-dentistes et sages-femmes ayant constaté un effet inattendu ou toxique susceptible d'être du à un médicament qu'ils auraient prescrit (Art. R. 5144-8),

2° Recueillir systématiquement les informations sur les effets inattendus ou toxiques des médicaments, qui doivent être communiquées par les établissement publics d'hospitalisation, ou les établissements participant à l'éxécution du service public hospi-

taliers,

3° Réunir les informations de même nature transmises par les autres établissements d'hospitalisation, ou à titre individuel, notamment par des pharmaciens et des infirmières et infirmiers,

4° De conduire les enquêtes et travaux demandés par le Ministre chargé de la Santé,

5° De contribuer au développement de l'information en matière de PV,

6° De contribuer au progrès scientifique concernant les méthodes de PV, ainsi qu'à la connaissance de la nature et des mécanismes des effets inattendus ou toxiques des médicaments.

Les centres de PV ont donc une COMPETENCE REGIONALE.

IV. CONCLUSION

La pharmacovigilance doit pouvoir progresser considérablement dans notre pays grâce à la mise en place de ces structures et à l'activité des 28 centres régionaux de PV, en rapport avec le Centre National de PV lui même relié à la Commission Nationale de PV, au Ministère de la Santé lui même en contact avec l'OMS. Centres anti-poisons et Conseils de l'Ordre des médecins et des pharmaciens gravitent d'une manière bénéfique autour de ces structures d'ensemble. L'accent doit être maintenu quant à l'information à la sensibilisation des médecins dans ce domaine.

Commission Nationale de Pharmacovigilance

DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT

MINISTERE DE LA SANTE
1, Place Fontenoy - 75007 PARIS

LISTE DES CENTRES DE PHARMACOVIGILANCE CHARGES DE RECUEILLIR DANS LEUR ZONE GEOGRAPHIQUE DES INFORMATIONS SUR LES INCIDENTS OU ACCIDENTS LIES A L'EMPLOI DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES.

ANGERS
M. le Professeur P. ALLAIN
C.H.R.U.
49040 ANGERS CEDEX
Tél. : (41)88.69.51 P.642 ou 644

BESANCON
M. le Professeur P. BECHTEL
C.H.R.
2-4, Place Saint Jacques
25000 BESANCON
Tél. : (81)52.33.22 P.17002

BORDEAUX
M. le Professeur B. BEGAUD
C.H.R.U.
Hôpital Carreire-Pellegrin
Zône Nord
33076 BORDEAUX CEDEX
Tél. : (56)98.16.07
(56)90.91.24 P.563

BREST
M. le Professeur C. RICHE
C.H.R.
5, Avenue Foch
29279 BREST CEDEX
Tél. : (98)80.80.33 P.861 (Hôp.)
(98)80.47.99 P.269 (Fac.)

CAEN
M. le Professeur M. MOULIN
C.H.R.U.
Avenue Côte de Nacre
14040 CAEN CEDEX
Tél. : (31)94.81.12 P.4475

CLERMONT-FERRAND
Mme le Professeur J. LAVARENNE
C.H.R.U.
Place Henri Dunant
63001 CLERMONT-FERRAND CEDEX
Tél. : (73)26.56.75 P.433 ou 310

DIJON
M. le Professeur A. ESCOUSSE
C.H.R. Dijon
16, rue de l'Hôpital
21033 DIJON CEDEX
Tél. : (80)66.65.28

GRENOBLE
M. le Professeur M. GAVEND
C.H.R.U.
38043 GRENOBLE CEDEX
Tél. : (76)42.81.21 P.4255 ou 4283

LILLE
M. le Professeur DUPUIS
U.E.R. de médecine
Place de Verdun
59045 LILLE CEDEX
Tél. : (20)96.92.31 P.256 ou 297

LIMOGES
M. le Professeur G. NICOT
C.H.R.U.
2, Avenue Alexis Carrel
87042 LIMOGES CEDEX
Tél. : (55)01.71.23 P.5071 ou 5081
(55)33.71.23

LYON
M. le Professeur J.C. EVREUX
C.H.R.U.
Hôpital E. Herriot
5, Place d'Arsonval
69374 LYON CEDEX 02
Tél. : (7)853.62.37 (Hôp.)
(7)874.85.89 P.540 (Fac.)

MARSEILLE
M. le Professeur J. JOUGLARD
Hôpital Salvator
249, Bd Sainte Marguerite BP51
13277 MARSEILLE CEDEX 9
Tél. : (91)75.75.60

MONTPELLIER
M. le Professeur R. ALRIC
U.E.R. de médecine
Laboratoire de Pharmacologie
34060 MONTPELLIER CEDEX
Tél. : (67)41.91.73 (Hôp.)
(67)54.25.41 (Fac.)

NANCY
M. le Professeur R.J. ROYER
C.H.R.U.
29, Avenue du Mal de Lattre de Tassigny
54037 NANCY CEDEX
Tél. : (8)357.61.61 P.1384 (Hôp.)
(8)356.56.56 P.291 (Fac.)
(8)336.40.88 (ligne directe)

NANTES
M. le Professeur C. LAROUSSE
C.H.R. hôtel Dieu
11, rue Gaston Veil
44035 NANTES CEDEX
Tél. : (40)48.34.17

NICE
Mme le Docteur CHICHMANIAN
U.E.R. de médecine
Avenue Vallombrose
06034 NICE CEDEX
Tél. : (93)53.06.06

PARIS (et région parisienne)
M. le Professeur J.M. ALEXANDRE
Département de Pharmacologie
Hôpital Broussais
96, rue Didot
75014 PARIS
Tél. : (1)539.22.66 P.2349

M. le Professeur G. CHEYMOL
C.H.U. Saint Antoine
184, rue du Faubourg Saint Antoine
75571 PARIS CEDEX 12
Tél. : (1)344.33.33 P.2754 (Hôp.)
(1)341.71.00 P.468 et 393 (Fac.)

M. le Professeur M.L. EFTHYMIOU
Hôpital Fernand Widal
200, rue du Faubourg Saint Denis
75475 PARIS CEDEX 10
Tél. : (1)280.62.33 P.3045
(1)205.63.29

M. le Professeur G. OLIVE
C.H.U. Cochin Port Royal
Hôpital Saint Vincent de Paul
74, Avenue Denfert Rochereau
75014 PARIS
Tél. : (1)340.14.74 P.796

M. le Professeur P. SIMON
C.H.U. Pitié Salpétrière
47, Bd de l'Hôpital
75651 PARIS CEDEX 13
Tél. : (1)570.31.40

M. le Professeur J.P. TILLEMENT
Centre Hospitalier Intercommunal
Service de Biochimie I
et de Pharmacologie
40, Avenue de Verdun
94010 CRETEIL CEDEX
Tél. : (1)898.37.54
(1)898.77.69

REIMS
M. le Professeur H. CHOISY
C.H.R.U.
45, rue Cognacq Jay
51090 REIMS CEDEX
Tél. : (26)06.96.33 P.48-43 (Hôp.)
(26)06.26.13 P.338 (Fac.)

RENNES
M. le Professeur H. ALLAIN
C.H.U.
Avenue du Professeur Léon Bernard
35043 RENNES
Tél. : (99)59.20.20 P.463

ROUEN
M. le Professeur F. BOISMARE
U.E.R. de Médecine et de Pharmacie
Boulevard de l'Université BP97
76800 SAINT ETIENNE DU ROUVRAY
Tél. : (35)64.11.79
(35)08.81.81

SAINT-ETIENNE
M; le Docteur M. OLLAGNIER
C.H.R.U.
Hôpital de Bellevue
Boulevard Pasteur
42023 SAINT-ETIENNE CEDEX
Tél. : (77)57.23.45

STRASBOURG
M. le Professeur J.L. IMBS
C.H.R.U. Hôpital Civil
1, Place de l'Hôpital
67000 STRASBOURG
Tél. : (88)36.71.11 P.2150 (Hôp.)
(88)37.17.16 (Fac.)

TOULOUSE
M; le Professeur P. MONTASTRUC
C.H.U. Toulouse Purpan
Place du Docteur Baylac
31052 TOULOUSE
Tél. : (61)49.11.33 (Hôp.)
(61)25.21.23 (Fac.)

1 - Spécialité :

2 - D.C.I. :

3 - Classe :

4 - Appareil :

5 - Evolution : REG PER DEC INC

6 - Numéro de dossier : DJ .. O...

7 - Identification : Nom... Prénom...

8 - Age : ... A M J

9 - Sexe : M ou F

10 - Date de l'observation : J .. M .. A ..

11 - Nombre de médicaments : | | ou N > 6

12 - Numéro Index pharmaceutique :

	Spécialité (en clair)	D.C.I. (en clair)	Classe (en clair)
-			
-			
-			
-			

13 - Médicaments associés :

-

-

-

14 - Motif de la prescription :

	en clair	code I.C.D.
-		
-		
-		

15 - Terrain :

	en clair	code I.C.D.
-		
-		
-		

16 - Signes observés :

	en clair	code A.R.T.
-		
-		
-		

17 - Prescription :

AM ou PM Voie d'administration.....

18 - Imputabilité : C. S. B. ...

19 - Service d'origine (en clair):.....

CHAPITRE II

Méthodes d'Imputabilité en Pharmacovigilance

I - IMPUTABILITE INTRINSEQUE

II - IMPUTABILITE EXTRINSEQUE

III - PRINCIPAUX FACTEURS D'ERREUR DANS LA DETERMINATION DE L'IMPUTABILITE

IV - CONCLUSIONS

Méthodes d'Imputabilité en Pharmacovigilance

En pharmacovigilance, établir l'imputabilité c'est évaluer le degré de responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un évènement nocif, c'est-à-dire sa PROBABILITE d'être responsable d'un effet secondaire (encore appelé "effet indésirable", ou "effet inattendu ou toxique").

Nous avons vu que l'OMS définit ce type d'effet comme "toute réaction nuisible, non recherchée, se produisant aux doses utilisées chez l'homme à des fins prophylactiques, diagnostiques ou thérapeutiques". Mais tout effet nocif observé au décours d'un traitement n'est pas obligatoirement un effet indésirable engageant la responsabilité du médicament (6), en particulier lorsqu'il y a eu mauvais dosage de celui-ci. Il est donc indispensable de pouvoir déterminer cette responsabilité du médicament dans la survenue d'un effet inattendu ou toxique ; ce n'est pas chose aisée : la responsabilité d'un médicament reste largement subjective car elle repose exceptionnellement sur une symptomatologie clinique ou biologique pathognomonique. La certitude acquise dans ces conditions n'est jamais absolue dans un sens ou dans l'autre. Elle comporte des degrés de probabilité et dépend largement de l'observateur et de sa compétence (6).

Ces 10 dernières années, de nombreux travaux et publications de

Recherche en PV ont proposé des méthodes d'évaluation de l'imputabilité (ou probabilité de responsabilité) d'un médicament dans la survenue d'un évènement nocif. La nature des LOGIQUES de méthodes utilisées varie beaucoup ; elle est encore largement débattue par les auteurs spécialisés et beaucoup sont encore expérimentales (29).

Qu'elles soient nationales, cest-à-dire utilisées par les organismes officiels de PV d'un pays, ou d'auteurs, ou à la fois nationales et d'auteurs (17), les méthodes actuellement connues (au nombre d'une dizaine) considèrent sensiblement les mêmes critères de PONDERATION, d'une importance capitale pour apprécier l'imputabilité en CHIFFRES et en TERMES.

La connaissance des mécanismes de survenue d'effets inattendus ou toxiques d'origine médicamenteuse, non prévus par l'expérimentation animale ou humaine "de base", fait appel à des références BIBLIOGRAPHIQUES et à des données d'études cliniques. Pour obtenir des résultats fiables et reproductibles on doit s'appuyer sur des méthodes rigoureuses et uniformes de détermination de l'imputabilité. Une bonne méthode doit être :

- Simple pour pouvoir être appliquée à un maximum de cas,
- Rapide pour donner un résultat en temps utile,
- Reproductible d'un observateur à l'autre de manière à être scientifique,
- Sensible.

Toutes les méthodes actuellement connues considèrent sensiblement les mêmes CRITERES : antécédents d'évènements semblables, chronologie d'apparition des troubles, régression de ceux-ci à l'arrêt du médicament et récidive à sa réadministration, absence d'autre explication possible, spécificité de la symptomatologie clinique, examens complémentaires, caractéristiques du terrain, bibliographie (29).

Les critères majeurs sont, dans toutes les méthodes, la RECIDIVE lors de la réadministration et l'ABSENCE d'AUTRE EXPLICATION (quoique ce dernier point soit difficile à affirmer). Mais la

logique de la méthode utilisée varie d'un auteur à l'autre, en particulier la façon d'envisager le cas des médicaments associés, ainsi que celui des facteurs favorisants non médicamenteux ou médicamenteux.

Toutes les méthodes reposent sur 2 postulats :
- Indépendance ou interdépendance restreinte des critères,
- Attribution, à priori, d'un poids à chaque critère, quel que soit l'effet indésirable et le mécanisme d'action envisagé.

A l'heure actuelle la méthode de référence utilisée par tous les centres français de pharmacovigilance (sur plusieurs milliers d'observations annuelles) est celle de J. DANGOUMAU, J. C. EVREUX, J. JOUGLARD (17). Connue depuis 1978 cette méthode a été l'objet d'une réçente actualisation au plan national (6) et présente l'avantage d'être très proche du clinicien. Elle repose sur la distinction entre l'IMPUTABILITE INTRINSEQUE (ne considérant que le cas clinique) et l'IMPUTABILITE EXTRINSEQUE (ne considérant que les connaissances bibliographiques) appréciées séparément pour chaque médicament.

I - IMPUTABILITE INTRINSEQUE

Elle est liée aux caractéristiques propres de l'observation constituant le "cas" d'effet(s) secondaire(s) étudié.

Elle concerne exclusivement la possibilité d'une relation de cause à effet, non obligatoirement exclusive, entre chaque médicament pris par un malade donné avant la survenue d'un évènement clinique ou paraclinique déterminé.

Elle doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le malade avant la survenue de l'évènement et n'est pas influençée par le degré d'imputabilité des médicaments associés.

La méthode française s'appuie sur 2 groupes de critères : 3 chronologiques, 4 sémiologiques (cliniques ou paracliniques) ; pour

éviter de biaiser la conclusion (en termes d'imputabilité) la réponse à chaque critère est donnée sans tenir compte des autres critères.

"Les données ressortant de l'analyse du cas sont appréciées à la lumière des connaissances générales concernant l'évènement (évolution habituelle, différentes causes possibles...) et le ou les médicament(s). Mais il est très important de considérer que les connaissances concernant le couple "évènement-médicament", c'est-à-dire l'évènement en tant qu'effet possible du médicament, ne doivent être prises en compte que dans la mesure où elles sont validées, précises et surtout suffisamment spécifiques (modalités évolutives, degré et facteurs de risque, sémiologie clinique, examens complémentaires...) d'une étiologie médicamenteuse donnée, pour pouvoir aider l'imputation.

L'établissement de l'imputabilité intrinsèque d'un médicament, ainsi définie, s'apparente donc très clairement à un diagnostic médical normalisé, à la nuance près que par convention, le rôle causal possible des médicaments ne peut la diminuer" (6).

Cette méthode tend à favoriser la détection précoce d'effets secondaires inattendus ou toxiques quand plusieurs médicaments sont pris simultanément par le patient (cas fréquent).

1) CRITERES D'IMPUTABILITE INTRINSEQUE

Les 3 critères chronologiques et les 4 critères sémiologiques constituent 2 groupes de critères utilisés actuellement par la méthode française de référence.

A) LES CRITERES CHRONOLOGIQUES (Tableau I)

a) CRITERE 1 : ADMINISTRATION DU MEDICAMENT

On recherche la coïncidence entre l'administration du médicament et l'apparition de l'évènement, en s'appuyant sur le délai qui les sépare (ou "délai d'exposition"). Ce délai varie, selon les cas,

de quelques minutes à quelques jours (volontiers une quinzaine de jours). Cette "chronologie pure" fait référence :

- Aux données pharmacocinétiques du produit,
- A la nature de l'évènement.

Si la chronologie ne permet jamais d'affirmer la relation causale, elle peut l'exclure.

Après la prise d'un médicament, l'apparition de l'évènement peut avoir lieu dans un délai :

1 : incompatible,
2 : compatible,
3 : très suggestif.

Délai très suggestif : par exemple "la survenue d'un choc anaphylactique immédiatement après une injection parentérale, ou 15 à 20 minutes après une ingestion orale ; mais aussi : malformation foetale pour laquelle l'administration du médicament suspect chez la mère coïncide avec une période précise et limitée de formation de l'organe atteint".

Délai incompatible : par exemple "cancer ou cirrhose hépatique détectés quelques jours après la prise du médicament, ou médicament manifestement pris après la survenue de l'évènement, à moins que l'on envisage l'aggravation d'une maladie préexistante (ou une amélioration imprévue puisque cette méthode concerne les effets inattendus, donc éventuellement bénéfiques)"(6).

Compatible : les autres cas.

b) CRITERE 2 : ARRET DU MEDICAMENT

Il n'existe pas d'élèments cliniques ou paracliniques "décisifs" pour incriminer un médicament, en dehors de l'épreuve d'EXCLUSION : on s'intéresse donc à l'évolution des troubles à l'arrêt du traite-

tement qui peut être suivi ou non de l'amélioration, voire de la disparition des effets secondaires observés.

Les 3 possibilités théoriques sont :

1 : régression des troubles coïncidant bien avec cet arrêt : on conclut alors à une EVOLUTION SUGGESTIVE.

2 : régression pouvant être spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique (non spécifique de ces troubles) réputé efficace (exemple : corticoïde local sur un eczéma).

ou : évolution inconnue

ou : recul insuffisant

ou : lésions de type irréversible

ou : médicament non arrêté

Dans tous ces cas on estime l'EVOLUTION NON CONCLUANTE.

3 : absence de guérison des troubles de type irréversible

ou : régression complète des troubles sans que le médicament n'ait été arrêté.

Dans ces deux cas l'évolution est jugée NON SUGGESTIVE, allant à l'encontre du médicament.

La survenue d'un décès est généralement, en dehors de la mort subite inexpliquée, considérée comme une modalité évolutive de l'évènement initial. Elle peut éventuellement gêner l'imputation de celui-ci, si elle est précoce, en empêchant de constater sa régression (6).

c) CRITERE 3 : READMINISTRATION DU MEDICAMENT

Le test de réadministration du médicament soupçonné a pour but de REPRODUIRE l'accident pour établir une PREUVE INDISCUTABLE en cas de positivité. C'est donc le critère le plus puissant, capable d'établir une preuve formelle d'imputabilité. Malheureusement, pour des raisons d'éthique, cette réinduction est difficilement

réalisable en clinique humaine, sinon dans des circonstances involontaires et fortuites : toute réadministration du médicament défierait l'élémentaire prudence même pour un patient ayant donné son "consentement éclairé".

Théoriquement 3 possibilités sont à considérer :

1) : R + : READMINISTRATION POSITIVE :
la réadministration suivie de récidive établit la preuve formelle de la responsabilité du médicament dans la survenue de l'effet secondaire (ou bien : une lésion irréversible, mais initialement partielle, s'aggrave).

2) : R - : READMINISTRATION NEGATIVE :
la réadministration n'est pas suivie de récidive ; cette éventualité n'exclut pas formellement la relation de cause à effet (il existe une possibilité de désensibilisation spontanée).

3) : R 0 : READMINISTRATION NON FAITE ou INCONNUE :
cette réadministration non évaluable est malheureusement le cas le plus fréquent en pratique.

Cas particulier d'un syndrôme de sevrage :
Quand l'effet présumé paraît provoqué par le sevrage du médicament (pharmaco-dépendance), les termes ci-dessous doivent être modifiés mais les principes restent les mêmes : "administration" devient arrêt, "arrêt" devient réadministration et "réadministration" devient arrêt réitéré du médicament (6).

B) LES CRITERES SEMIOLOGIQUES (Tableau II)

Ils sont au nombre de quatre.

a) CRITERE 4 : SEMIOLOGIE PROPREMENT DITE

C'est l'un des critères les plus difficles à définir puisque la notion "d'accident caractéristique" fait largement appel à des arguments bibliographiques implicites et ce critère intervient

peu, sinon pas, dans l'imputabilité définitive.

Deux possibilités existent :

1 : sémiologie EVOCATRICE (clinique ou paraclinique) du rôle de ce médicament.

2 : AUTRES EVENTUALITES sémiologiques.

b) CRITERE 5 : FACTEUR FAVORISANT :

La notion de terrain est une notion très vague qui recouvre un certain nombre de conditions indispensables ou favorisantes pour l'action nocive du médicament : caractères congénitaux (tels qu'une atopie), constitutionnels (sexe, âge etc...), antécédents pathologiques (personnels et familiaux), caractères acquis temporaires (grossesse) ou définitifs (athérome).

un facteur très favorisant et bien validé (qu'il s'agisse d'une maladie, d'un état physiologique sous-jacent ou d'une interaction médicamenteuse très significative) peut augmenter l'imputabilité du médicament, dont l'activité ou la toxicité sont alors fortement majorées ; il faut bien remarquer que c'est le seul cas où un médicament associé peut influencer l'imputabilité (6).

c) CRITERE 6 : AUTRE ETIOLOGIE (NON MEDICAMENTEUSE)

L'observation doit être soigneusement analysée pour rechercher d'éventuelles causes non médicamenteuses de l'évènement.

Deux possibilités :

- autre étiologie ABSENTE après bilan approprié ; l'évènement est en apparence inexplicable par une autre cause.

- autre étiologie POSSIBLE, non recherchée ou présente ; l'évènement peut relever d'une autre explication ; ce cas n'exclut

pas obligatoirement la responsabilité du médicament.

Ce critère sera :

- FORT : lorsque la prédisposition est indispensable à l'effet indésirable suspecté ; son absence exclut la relation de cause à effet ; sa présence l'autorise mais ne permet pas d'éliminer d'autres explications.

- FAIBLE : lorsque la prédisposition n'est susceptible que de favoriser la survenue de l'effet indésirable ou d'en modifier la symptomatologie. Sa valeur n'est alors que limitée.

d) CRITERE 7 : EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Ils doivent être spécifiques et faibles c'est-à-dire "PERTINENTS". On apprécie les valeurs des taux tissulaires ou sériques de médicament, on pratique également des tests immuno-allergiques etc...

Ce type de critères malheureusement rares, est difficile à apprécier car les épreuves utilisées doivent être pertinentes et fiables lorsqu'elles sont demandées en fonction d'une symptomatologie apparue chez un patient.

Lorsque ce critère "examens complémentaires" entre en jeu en faveur du rôle causal du médicament dans la survenue de l'évènement, il sera apprécié de 3 manières possibles :

1 : L (-) : examen pertinent et hautement fiable, donnant un résultat négatif, ce qui plaide contre la responsabilité du médicament.

2 : L (0) : examen non disponible : test non effectué ou n'existant pas pour ce couple "médicament-effet indésirable" considéré.

ou encore : test négatif mais suffisamment sensible.

3 : L (+) : examen pertinent et fiable, donnant un résultat positif (argument très fort pour la responsabilité du médicament, même si une autre possibilité est envisageable en dehors de lui).

2) SCORES CHRONOLOGIQUES ET SEMIOLOGIQUES (6)

A partir des REPONSES obtenues sur la PRESENCE et la VALEUR des critères, on va déduire des "NIVEAUX DE CERTITUDE" en établissant des tables de décision qui combinent les critères chronologiques (C) et les critères sémiologiques (S).

Conformément à une première table de décision (Tableau I), les résultats de la combinaison des 3 critères "chronologiques" constituent une sorte d'imputation chronologique intermédiaire (C) avec 4 résultats possibles :

C3 : chronologie vraisemblable,
C2 : chronologie plausible,
C1 : chronologie douteuse,
C0 : chronologie incompatible.

Conformément à une seconde table de décision (Tableau II), les résultats de la combinaison des 4 critères "sémiologiques" constituent également une imputation sémiologique intermédiaire (S) avec seulement 3 résultats possibles :

S3 : sémiologie vraisemblable,
S2 : sémiologie plausible,
S1 : sémiologie douteuse.

L'éventualité d'une sémiologie S0 n'a pas été retenue dans le cadre de cette méthode orientée sur la détection : le médicament peut en effet provoquer n'importe quel effet secondaire ou trouble (à fortiori si l'on envisage une erreur possible de fabrication ou de conditionnement).

TABLEAU I

1ère table de décision

combinant les CRITERES CHRONOLOGIQUES

- Administration du médicament
- Arrêt du médicament
- Réadministration du médicament

ISTRATION du médicament :	Apparition de l'évènement						
	délai très suggestif			délai compatible			délai incompatible
T du médicament	READMINISTRATION du médicament (R)						
	R (+)	R (0)	R (-)	R (+)	R (0)	R (-)	
ution suggestive : ession de l'évènement cidant bien avec cet t.	C 3	C 3	C 1	C 3	C 2	C 1	C 0
ution non concluante : ession paraissant au caire plutôt spontanée rovoquée par un traitement tomatique non spécifique té efficace sur ces bles, ou évolution nnue, ou recul insuffisant ésions de type irréversible médicament non arrêté).	C 3	C 2	C 1	C 3	C 1	C 1	C 0
ution non suggestive : nce de régression d'un ement de type résersible régression complète malgré oursuite du médicament).	C 1	C 1	C 1	C 1	C 1	C 1	C 0

Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

C 3 : chronologie vraisemblable

C 2 : plausible

C 1 : douteuse

C 0 : paraissant exclure le rôle du médicament.

TABLEAU II

2ème table de décision

combinant les CRITERES SEMIOLOGIQUES

- Sémiologie proprement dite
- Facteur favorisant
- Autre explication médicamenteuse
- Examen complémentaire spécifique fiable

LOGIE (clinique ou paraclinique) :

	évocatrice du rôle de ce médicament (et/ou FACTEUR TRES FAVORISANT BIEN VALIDE)			autres éventualités sémiologiques		
EXPLICATION NON MEDICAMENTEUSE	EXAMEN COMPLEMENTAIRE SPECIFIQUE FIABLE (L)					
	L (+)	L (0)	L (-)	L (+)	L (0)	L (-)
e (après bilan approprié)	S 3	S 3	S 1	S 3	S 2	S 1
le (non recherchée ou présente)	S 3	S 2	S 1	S 3	S 1	S 1

Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

S 3 : sémiologie vraisemblable

S 2 : plausible

S 1 : douteuse

3) SCORE D'IMPUTABILITE INTRINSEQUE (6)

Les résultats des deux tables de décision précédents (Tableaux I et II) servent d'entrée à une troisième table de décision, finale, qui établit l'Imputabilité Intrinsèque.

Le croisement des scores chronologiques (C) et sémiologique (S) débouche sur |5| scores possibles d'imputabilité intrinsèque (Tableau III) :

I4 : imputabilité intrinsèque très vraisemblable,
I3 : imputabilité intrinsèque vraisemblable,
I2 : imputabilité intrinsèque plausible,
I1 : imputabilité intrinsèque douteuse,
I0 : imputabilité intrinsèque paraissant exclue.

Le caractère absolu de l'imputabilité intrinsèque ainsi définie (puisqu'elle est établie indépendamment pour chaque médicament sans être influencée par l'imputabilité des médicaments éventuellement associés), impose de l'établir pour TOUS les médicaments pris par le malade avant le début de l'évènement analysé et de l'indiquer pour chacun d'eux quand le cas est rapporté. Ceci explique que, dans certaines circonstances, plusieurs médicaments puissent avoir la même imputabilité de haut niveau avec cette méthode.

II - IMPUTABILITE EXTRINSEQUE

Fondé sur les seules données de la BIBLIOGRAPHIE, le concept d'Imputabilité intrinsèque :

- recherche, dans la littérature mondiale, si l'effet indésirable a déjà été mis en relation avec la prise du médicament considéré,

- établit une cotation systématisée de la bibliographie, très utile pour qualifier le degré de nouveauté de l'effet inattendu ou toxique médicamenteux au moment de sa constatation.

TABLEAU III

Table de décision finale de
l'Imputabilité Intrinsèque

Chronologie	Sémiologie S 1	S 2	S 3
C 0	I 0	I 0	I 0
C 1	I 1	I 1	I 2
C 2	I 1	I 2	I 3
C 3	I 3	I 3	I 4

L'imputabilité est établie par croisement des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) obtenus à partir des tableaux I et II.

I 4 : imputabilité intrinsèque très vraisemblable

I 3 : vraisemblable

I 2 : plausible

I 1 : douteuse

I 0 : paraissant exclue

B3 : effet notoire de ce médicament à la lecture de :

* Dictionnaire VIDAL des spécialités pharmaceutiques, dernière édition (monographies validées).
* MARTINDALE : "The extra pharmacopéia", dernière édition. (Pharm. Press-Londres).
* Meyler's side effetcs of Drugs (Dukes M.N.G.) dernière édition.
* Side effects of drugs (Dukes M.N.G. ; Elsevier Ed), derniers "annuals" parus après la dernière édition du Meyler's.
* Risques et maladies liés aux médicaments (Lagier G., Lechat P., Masson Ed.).
* Moyens informatiques : MINITEL (BIAM etc...)

B2 : effets déjà publiés une ou deux fois, ou symptômes assez proches, ou médicament très proche, ou données purement expérimentales (à la lecture des ouvrages précédents ou éventuellement en s'aidant de toute autre source d'information).

B1 : effet non retrouvé (ni B3, ni B2) dans les seuls ouvrages ci-dessus.

B0 : Effet paraissant tout à fait nouveau et "jamais publié". Cette cotation n'est utilisée qu'à titre exceptionnel lorsque la nouveauté de l'effet a pu justifier une recherche bibliographique approfondie et que celle-ci s'est avérée négative (pour le fichier PASCAL en conversationnel, Medline, ADV Reactions, Bibliotèques universitaires, documentation des laboratoires fabricants etc...)

III - PRINCIPAUX FACTEURS D'ERREURS DANS LA DETERMINATION DE L'IMPUTABILITE

Cette méthode analytique aboutit à attribuer à chaque observation un degré de probabilité allant de "douteux" à "plausible" ou

"vraisemblable" pour chacune des imputabilités (intrinsèque et extrinsèque).

Nous avons vu précédemment, que les méthodes actuellement connues sont au nombre d'une dizaine et considèrent sensiblement les mêmes critères d'imputabilité.

L'imputation peut être limitée par le manque d'Informativité ou de de fiabilité qui tendent l'un à l'autre à la cantonner dans une position médiane de doute ; les éléments recueillis ne permettant pas d'imputer le médicament ni d'affirmer une autre étiologie. Seule une information complète et fiable permet d'affirmer le rôle du médicament ou, au contraire, de la réfûter.

L'appréciation de l'information utile recueillie pose le problème de l'opportunité qu'il y aurait à définir un seuil minimum d'information pour pouvoir "imputer" dans de bonnes conditions. L'appréciation de la fiabilité de l'information revient à apprécier entre l'adéquation entre la nature de l'évènement rapporté, la compétence de l'informateur et la qualité du moyen de communication établi.

Quelle que soit la logique de méthode utilisée on retrouve toujours les mêmes lacunes gênantes ; le problème d'interdépendance inévitable des critères, celui des syndromes de sevrage médicamenteux ou des interactions médicamenteuses sont rarement abordés (29).

IV- CONCLUSIONS

L'imputabilité en pharmacovigilance reste le problème essentiel de ceux qui la pratiquent ; elle nécessite une méthode rigoureuse et uniforme de détermination pour pouvoir être utilisable et exploitable par le plus grand nombre de praticiens.

La méthode fançaise de référence de J. DANGOUMAU, J.C. EVREUX, J. JOUGLARD utilisée depuis 1978 et récemment réactualisée au plan national, (17), se caractérise par plusieurs concepts :

- Une cotation séparée de 3 groupes de critères :

  * Chronologiques : les plus importants,
  * Sémiologiques,
  * Bibliographiques.

- Le calcul de l'imputabilité globale résulte de la combinaison de l'imputabilité chronologique et de l'imputabilité sémiologique ; la bibliographie est donc écartée : c'est la seule méthode au monde qui procède de la sorte.

- Le rôle déterminant de la Réadministration positive qui attribuera au médicament une imputabilité maximale.

Cette méthode a fait l'objet de nombreuses critiques dans les publications d'auteurs spécialisés, concernant notamment la technique d'évaluation de l'imputabilité. Aucune méthode n'est parfaite. Tous les auteurs sont d'accord sur le choix des principaux critères d'imputabilité ; les discordances sont en rapport avec le "poids" finalement attribué à chacun d'eux et les différentes combinaisons possibles des critères entre eux.

En ce qui concerne la méthode utilisée on est sûr de pouvoir attribuer une imputabilité maximale "certaine" à la séquence suivante :

- Délai d'apparition compatible avec le délai de survenue de l'évènement,
- Régression à l'arrêt du traitement,
- Réapparition des effets à la réintroduction du médicament,
- Pas d'autre explication possible,
- Evènement déjà décrit avec le médicament.

CHAPITRE III

Notre Etude

I - OBJECTIFS

II - MATERIEL ET METHODES

III - DISCUSSION ET COMMENTAIRES
PAR CLASSES THERAPEUTIQUES

IV- DISCUSSION

Notre Etude

I- OBJECTIFS

En 1982, le Docteur P. BERNARD Médecin-chef du service Accueil-Porte constate l'importance et la gravité des accidents médicamenteux dans le recrutement des patients hospitalisés au Centre hospitalier de Chalon sur Saône.

Il nous inspire alors une étude consacrée aux effets secondaires (ou indésirables) de médicaments prescrits par des omnipraticiens qui ont adressé des patients en hospitalisation, pour un motif directement ou indirectement lié à un ou plusieurs accident(s) médicamenteux.

Nous avons donc réalisé une enquête sur une durée de 9 mois (1er dec. 1982 —> 31 août 1983). Celle-ci a porté sur les 5154 dossiers de patients hospitalisés pendant cette période au service Accueil-Porte, présentant une pathologie iatrogène médicamenteuse évidente ou possible.

Sans pour autant être prospective, notre étude ne peut être considérée comme rétrospective puisque l'examen des dossiers se faisait

pendant leur constitution. Nous serions tentés de considérer notre travail comme un banc d'essai (une étude pilote) pour une étude prospective ultérieure.

Deux hypothèses de travail se présentaient.

Réaliser une étude axée :

- Sur le type d'affections motivant l'admission (première hypothèse)

- Sur les classes thérapeutiques concernées (seconde hypothèse)

en fonction de l'âge et du sexe des patients.

Notre souhait de réaliser un travail sur les effets indésirables liés aux médicaments ou sur la pathologie iatrogène médicamenteuse, nous a conduits à retenir la seconde hypothèse.

Les objectifs de cette étude étaient, après avoir effectué un rappel sur la Pharmacovigilance en France :

- Recenser par un travail statistique les causes d'accidents médicamenteux (par patients et par classes thérapeutiques) et les suites qui en ont découlé.

- A la lumière de ces résultats : indiquer des règles de prescription et de surveillance plus rigoureuses qui verraient diminuer la fréquence et la gravité de tels accidents, notamment chez les personnes âgées et en mauvais état général.

II - MATERIEL ET METHODES

1) LE SERVICE ACCUEIL-PORTE

Le Centre hospitalier de Chalon sur Saône, établissement de 704 lits,

draîne un secteur sanitaire d'environ 100 000 personnes (70 000 pour la ville et sa banlieue, 30 000 en zone rurale).

Il assure 24 heures sur 24, l'accueil en urgence de tout malade ou blessé, quelle que soit la gravité de son état, ce qui correspondait en 1983 à un taux d'admission de 17 750 personnespar an, dont 6 913 hospitalisées.

Cette fonction d'accueil est réalisée au service Accueil-Porte où sont effectués les premiers soins et examens complémentaires, puis, si nécessaire, la distribution des patients dans l'établissement (lorsque la lettre du médecin traitant n'a pas souhaité une orientation particulière dans un service). Cette dernière tâche se révèle souvent difficile du fait de l'état de saturation quasi-permanent de l'hôpital, et du nombre important des sujets se présentant à l'Accueil (49). Parmi ces derniers, une proportion importante ne présente pas de pathologie à caractère réellement "urgent", qu'il s'agisse de patients chroniques, ou en instance de placement ; de plus, dans certains cas, le service joue aussi le rôle d'un service de consultations, pour lequel il n'est pas équipé, ni en personnel ni en matériel.

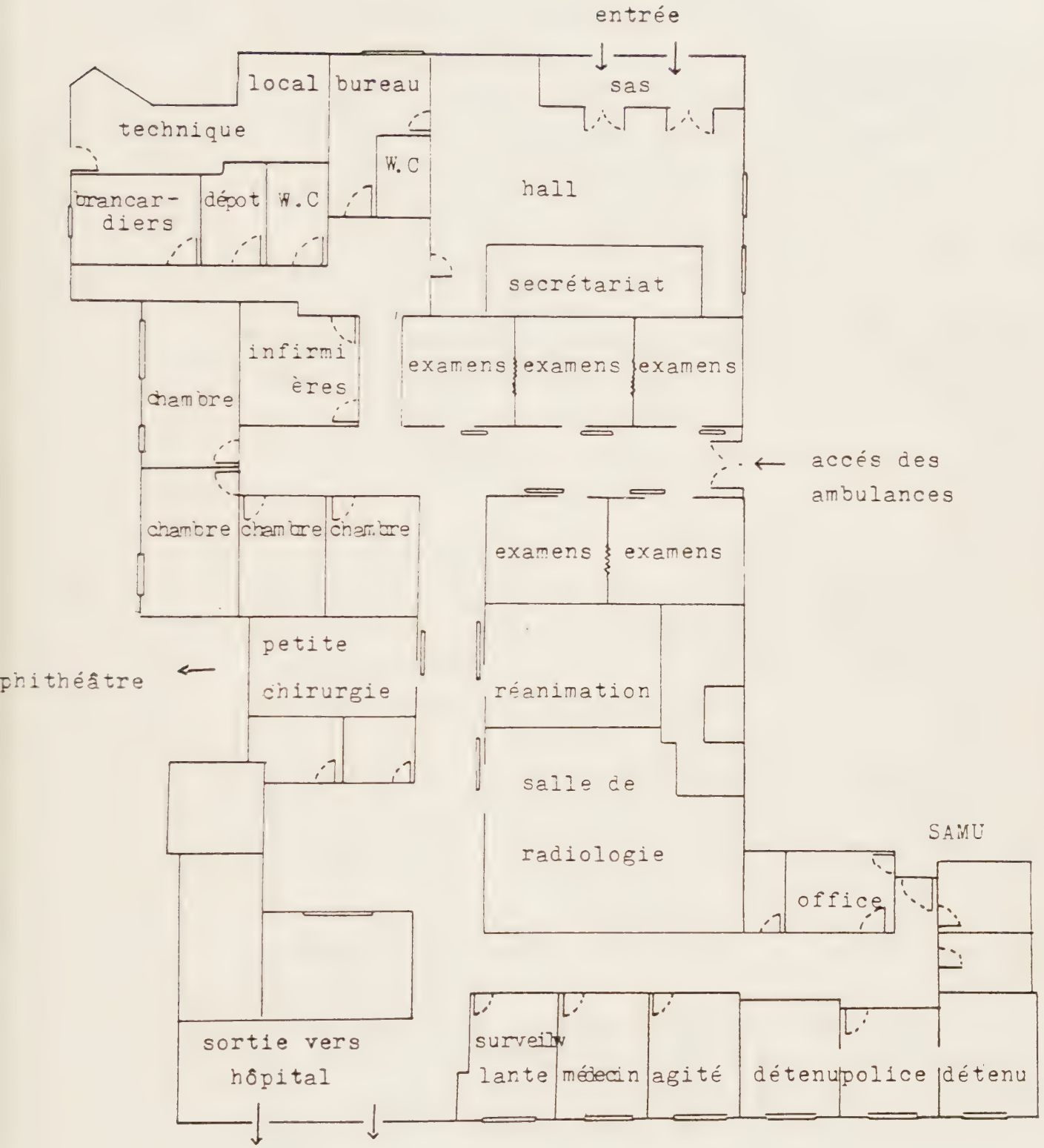
A) ORGANISATION

Le service Accueil-Porte de Chalon sur Saône, situé à l'entrée du Centre hospitalier, reçoit toutes les urgences, qu'elles soient médicales ou chirurgicales, vraies ou uniquement ressenties.

a) LES LOCAUX (voir plan page 36)

Doté de nouveaux locaux depuis novembre 1982, le service Accueil-Porte comprend :

- Un hall d'accueil avec salle d'attente,
- Un bureau pour l'accueil des familles,
- Un secrétariat pourvu d'un terminal d'ordinateur,
- 5 salles d'examens et de soins dont deux sont réservées



Plan du nouveau service des urgences

à la confection des plâtres,

- 1 salle réservée aux infirmières,
- Une salle de réanimation (3 brancards),
- Une salle pour les interventions chirurgicales nécessitant une brève anesthésie générale : sûture de tendon, réduction d'une luxation... La surveillance du patient est ensuite assurée par le service Porte durant quelques heures, évitant ainsi une hospitalisation injustifiée.
- 2 cellules destinées à la surveillance des malades détenus par l'administration judiciaire,
- 1 salle de radiologie à 2 postes, permettant la prise en charge simultanée des patients qui nécessitent un bilan radiologique lourd et de ceux pour lesquels le bilan sera plus rapide.
- 1 bureau pour chaque médecin,
- 1 bureau pour la surveillante du service,
- 1 salle pour les brancardiers.

Le service Porte est plaçé en annexe du service Accueil : il comporte 9 lits d'hospitalisation de moins de 24 heures et prend en charge les 2 lits dépendant de l'administration pénitentiaire. Une équipe autonome d'infirmières est chargée des soins et traitements des patients qui y sont hospitalisés.

Depuis sa mise en service, cette structure plus complète et mieux équipée que l'ex-service des Urgences, a permis une notable amélioration des conditions de travail et du confort des malades.

b) LE PERSONNEL MEDICAL

- Le Chef de service est un médecin interniste assurant avec un adjoint la responsabilité de l'ensemble de l'activité médicale du service Accueil, et la prise en charge des patients hospitalisés au service Porte. Ils communiquent quotidiennement aux médecins traitants qui ont fait admettre des patients en hospitalisation, le compte-rendu initial des premières données cliniques et paracliniques.

- Chaque jour un médecin et un chirurgien hospitaliers sont d'as-

treinte ainsi qu'un anesthésiste-réanimateur. L'anesthésiste et le chirurgien sont contactés bien souvent,alors que les problèmes médicaux sont habituellement résolus par les internes de garde ou bien pris en charge par des réanimateurs.

- Deux équipes de deux internes assurent une permanence d'horaires quotidienne. La première équipe est constituée de 2 internes nommés pour six mois et présents de 8 H. à 18 H 30. Le relai est pris ensuite par 2 internes de l'équipe de garde jusqu'au lendemain matin à 8 H.
Ils prennent en charge tous les patients se présentant au service Accueil-Porte, exceptés ceux ayant fait l'objet d'une sortie de SAMU, spécifiquement sous la responsabilité de 3 autres internes ou d'un médecin militaire.
Chaque fois que leurs activités le leur permettent, les internes de garde assurent les aides opératoires des patients pour lesquels le chirurgien de garde a choisi d'intervenir.

c) LE PERSONNEL PARAMEDICAL

- La surveillante assure la gestion et le contrôle du service Accueil-Porte et du SAMU. Elle participe aux soins et aux sorties d'ambulances lorsque cela s'avère nécessaire.

- Les infirmières, au nombre de 12, sont réparties en équipes de 3 le jour et de 2 la nuit. Leurs horaires ont adopté le système des "3X8 continu" et leurs fonctions sont multiples, nécessitant des compétences particulières et un grand esprit de disponibilité (départs immédiats lors d'appels du SAMU, soins et examens complémentaires des patients, accueil et information des malades et de leurs familles...).
Un travail d'équipe garantit une collaboration efficace avec les médecins.

- Les secrétaires médicales, au nombre de 2 ont la responsabilité administrative de l'accueil de tout patient se présentant spontanément au service Accueil-Porte, ou pris en charge par le SAMU, les pompiers, les forces de police etc... Une autre secrétaire est pré-

sente la nuit.

- Un radiologue assure une astreinte permanente ; la nuit, seul un manipulateur est présent dans le service. Tous les clichés sont interprétés le lendemain par un(e) spécialiste.

- Un brancardier assure quotidiennement une précieuse permanence de 9 H à 17 H.

B) FONCTIONNEMENT

a) ACCUEIL ET MODE D'EXAMEN DES PATIENTS :

- Les malades ou blessés se présentant au service Accueil-Porte sont accueillis par une secrétaire ou une infirmière (pour les formalités administratives), sauf les patients gravement atteints qui sont directement introduits dans les salles d'examen. En revanche les patients venant pour de "petites"urgences doivent attendre plus ou moins longtemps en fonction de l'encombrement du service, avant d'être examinés par un médecin pour les premiers soins.

- Un interne ou un des 2 médecins du service prend en charge le malade ou le blessé admis dans un boxe d'examen. Il rédige son observation médicale sur un document établi en 3 exemplaires autocopiants (voir page 40) ou en 2 exemplaires seulement si le patient est un malade "externe" type blessé léger.

. L'exemplaire blanc est adressé au médecin traitant habituel du patient (même si ce dernier est venu de lui-même au service Accueil-Porte). Ce document assure une liaison indispensable entre médecins : les hypothèses diagnostiques, les traitements instaurés, les arrêts de travails éventuels, le devenir des patients, les premiers résultats d'examens biologiques y sont consignés.

. L'exemplaire rose reste dans le fichier du service,

. L'exemplaire jaune suit le patient dans son service

TRE HOSPITALIER
CHALON/SAÔNE
) 48.26.03

SERVICE ACCUEIL - PORTE

Prénom : Age : Sexe M ou

SSE : Arrivée le : Heure :

NANCE ☐ de lui-même ☐ SAMU ☐ police ☐ transfert
☐ médecin traitant ☐ pompiers ☐ amb. privée ☐ autres

CIN TRAITANT : ☐ INTERNE DE GARDE :

osp. antérieure Dr

LUSIONS (Dr) Pouls TA T°

nsultation simple ☐ Hospitalisation : Sce Dr ☐ Adressé à :
mille prévenue par les urgences ☐ Arrêt de travail ☐ AT
nvocation aux Soins Externes ☐ Autre consultation : Dr

ENS FAITS AU SERVICE DES URGENCES

oupe ☐ TP ☐ TCK
ogramme Hc :
t. tx : Na :
mo : K :
: Cl :
nes : sucre :
ng) acétone :
albumine :

☐ Glycémie :
☐ Transa. OT :
☐ CPK :
☐ Amylases :
☐ Alcoolémie :
☐ Hémocultures E

☐ Urée :
PT :
☐ LDH

☐ Créatinine
☐ NFS : GR :
GB :
Hb :
HC :
Plaq. :
VS :
☐ Autres

thorax
abdomen
tres

G

EMENTS FAITS AUX URGENCES

TÉTANOS ☐ glb ☐ VAT ☐ Pansement

ints suture : nbre ☐ Plan profond ☐ Plâtre
ndage urinaire ☐ Sondage gastrique
AITEMENT MÉDICAL :

d'affectation : l'observation médicale détaillée y figure avec ses conclusions thérapeutiques, la surveillance clinique à effectuer, la prescription d'éventuels examens complémentaires.

b) INTERETS DU SERVICE PORTE :

Ces 9 lits d'hospitalisations de moins de 24 heures, auxquels sont rattachées les 2 cellules de principe, sont destinés à plusieurs usages :

- Assurer une courte période d'observation pour les patients chez lesquels subsiste un doute quant à la bénignité de leur état clinique :

Exemples :.malaise vagal,
.crise douloureuse thoracique dont on suspecte un caractère bénin,
.accident grave sans lésion apparente chez un patient légèrement choqué,
.traumatisme crânien simple,
.alcoolisme aigü etc...

Cette simple mise en observation présente l'avantage d'éviter une hospitalisation qui ne se justifiait pas. Cette hospitalisation de jour est sous la responsabilité des médecins du service.

- Permettre une meilleure orientation des patients dans l'hôpital, lorsque ceux-ci sont en attente, pour quelques heures d'un lit disponible dans un service. Le médecin du service Porte décide alors des premiers examens et traitements à mettre en route pour abréger dans la mesure du possible la durée de l'hospitalisation.

- Accueilir :

. Après 18 heures : tous les patients qui nécessitent de manière impérieuse une surveillance médicale.

. Après 20 heures : tous les patients admis en hospitalisation (à l'exception de ceux qui sont dirigés dans l'unité de soins intensifs si leur état justifie une réanimation). Cette

formule simplifie la tâche de l'interne de garde, qui est sur place pour surveiller le patient hospitalisé, connaître les résultats des premiers examens complémentaires et intervenir en cas de besoin. Le patient est reexaminé le lendemain par les médecins du service qui décident de son affectation.
Ce mode d'hospitalisation permet aussi d'éviter une désorganisation nocturne des services hospitaliers (brancardage, mutations et autres...).

Le service Accueil-Porte constitue ainsi une plaque tournante au sein du Centre hospitalier : son rôle s'avère fondamental pour l'accueil, les soins d'urgence et le "tri" des patients admis en hospitalisation.

2) POPULATION EXAMINEE ET RETENUE

A) POPULATION EXAMINEE

Du 1er décembre 1982 au 31 août 1983 nous avons enquêté auprès de tous les patients hospitalisés au service Accueil-Porte, en recherchant s'il existait un lien entre cette hospitalisation et la prise de médicaments :

- que celle-ci ait été source d'effets secondaires, inattendus ou toxiques, motivant l'hospitalisation du malade.

- ou que l'inefficacité des traitements reçus ait majoré des troubles ou rendu l'hospitalisation nécessaire.

D'autres thèses et travaux ont déjà réalisé ce même type de recensement (22,24,51).

Au cours de ces 9 mois nous avons examiné les dossiers de 5154 patients admis en hospitalisation (le plus souvent à la demande de leur médecin traitant). Ces malades ont été reçus au service Accueil-

Porte, de jour comme de nuit. Depuis la thèse de D. VALLET (49), consacrée à une étude statistique du service de mars à mai 1981, nous savions le rôle essentiel de ce service dans le recrutement et la distribution des patients à l'intérieur de l'hôpital : environ 70 % des patients admis en hospitalisation y transitaient avant une affectation dans un service de Médecine ou de Chirurgie ; actuellement cette proportion est passée à 50 % du fait de l'extension des procédures d'hospitalisation directe dans les services.

B) POPULATION RETENUE

CRITERES D'INCLUSION

- Nous avons centré les recherches de notre enquête sur les EFFETS SECONDAIRES MEDICAMENTEUX, qui occupent une place prépondérante dans la pathologie iatrogène en milieu hospitalier : ce sont les accidents les plus fréquents, les mieux décrits et les plus "évitables" en médecine praticienne de ville.

- Les critères de non inclusion ont été précisés au tout début de notre étude. Nous avons écarté :

  . les intoxications aiguës (suicidaires ou involontaires),
  . les accidents iatrogènes en milieu chirurgical,
  . les accidents iatrogènes secondaires à des gestes de réanimation (infection sur cathéters, escarres d'immobilisation, nécrose cutanée post perfusions, ...).
  . les accidents iatrogènes secondaires à des investigations paracliniques intrumentales,
  . les effets secondaires à la chimiothérapie ou la radiothérapie des cancers.

- Sur les 5154 dossiers, nous avons pu en retenir que 157, qui mettaient en évidence des effets secondaires médicamenteux sources d'hospitalisation.

- Un examen ultérieur des 157 dossiers et de leur suivi nous a

amenés à restreindre l'effectif de notre étude à 142 observations ; 15 fiches étaient trop succintes ou représentaient des cas de toxicité pure ne relevant pas de la pharmacovigilance.

- Les effets secondaires ont donc été responsables de 2,8 % des hospitalisations mais nous verrons plus loin que ce chiffre est probablement sous estimé.

3) DOSSIERS D'ENQUETE

A) DEPISTAGE DES EFFETS SECONDAIRES ET METHODOLOGIE DE RECUEIL

Un tel dépistage supposait une étroite collaboration entre les personnels soignants (médecins, internes et infirmières) pour recenser un maximum d'observations correspondant à cette enquête.

Le recueil rigoureux des informations a été fait après chaque découverte d'accident médicamenteux afin de réunir des renseignements aussi complets et circonstanciés que possible et d'éviter surtout les erreurs par défaut.

Les dossiers de tous les patients hospitalisés au service Accueil-Porte entre le 1er décembre 1982 et le 31 août 1983 ont été quotidiennement analysés ; ceci a conduit, nous l'avons vu, à l'examen de 5154 dossiers. Dès la suspicion d'un accident médicamenteux chez un patient, une révision systématique de l'observation était effectuée, suivie d'un complément d'informations auprès du service d'affectation du patient (notamment à propos des données des examens cliniques et paracliniques successifs).

La grande disponibilité des Chefs de service et de leurs internes a permis un recensement sérieux du plus grand nombre possible d'accidents médicamenteux, en particulier ceux restés "inaperçus" au service Accueil-Porte (impossibilité d'interroger un malade inconscient , symptomatologie peu évocatrice, résultats biologiques des examens,donnés bien après la prise de l'observation d'entrée).

Pour chaque cas d'effet secondaire médicamenteux à l'origine d'une hospitalisation, nous avons rempli une "grille" (voir page 46) dont le type a été inspiré par le travail de B. TAVERNIER qui a consacré sa thèse à la pathologie iatrogène chez le sujet âgé en milieu hospitalier gériatrique (51).

Grâce à une bonne sensibilisation du personnel médical et paramédical et grâce à un travail d'équipe poursuivi 9 mois durant, les informations colligées sur chaque fiche-type ont été complétées au cours du séjour du patient à l'hôpital en fonction de l'EVOLUTION. Dans quelques cas le diagnostic d'accident médicamenteux a été secondairement infirmé car nous avions été volontairement "larges" dans la suspicion d'une telle pathologie iatrogène à l'admission des patients pour tâcher d'éviter les oublis ou les erreurs par défaut.

La qualité des échanges entre les médecins concernés, la possibilité qui nous était offerte d'accéder aux dossiers médicaux des hospitalisés pour suivre l'évolution clinique et paraclinique de l'accident médicamenteux, ont permis de mener à bien cette enquête quotidienne dans de bonnes conditions.

B) DIFFICULTES DE REALISATION

Ce travail a été fait dans un esprit plus statistique (démographique et sémiologique) que chronologique, ce que l'on peut regretter car ses conclusions auraient été plus précises.

Il a permis de constater que parmi les 5154 hospitalisations qui ont eu lieu entre le 1er décembre 1982 et le 31 août 1983 au Centre hospitalier, 142 (soit 2,8 %) l'ont été au titre d'effets secondaires inattendus ou toxiques de médicaments parmi lesquels on a observé 17 décès.

Mais cette fréquence est vraisemblablement sous-estimée, du fait

PATHOLOGIE IATROGENE MEDICAMENTEUSE SOURCE D'HOSPITALISATION

- NOM : PRENOM : AGE :

- JOUR D'HOSPITALISATION :

- MOTIF(S) D'HOSPITALISATION :

- NATURE DE L'ACCIDENT IATROGENE :

- TRAITEMENT(S) EN CAUSE :

MEDICAMENTS	NOM	POSOLOGIE	ANCIENNETE	UTILITE *
	–			
	–			
	–			
	–			
	–			
	–			
	–			

SSOCIATIONS DANGEREUSES :

SUPERFLUES :

UTOPRESCRIPTION ?

URVEILLANCE REGULIERE ?

BSERVANCE (STRICTE - ERREURS DE POSOLOGIE) :

* UTILITE → Indispensable (1)
→ Justifiée.... (2)
→ Injustifiée.. (3)

GRAVITE :

. PRONOSTIC VITAL EN JEU

. DUREE D'HOSPITALISATION

. MODE DE SORTIE : DECES DOMICILE AUTRE ETABLIS.

d'un certain nombre de difficultés rencontrées pendant l'enquête ; des accidents médicamenteux ont pu passer inaperçus pour les raisons suivantes :

- effet(s) secondaire(s) "mineur(s)" non recensé(s) dans un dossier,

- effets secondaires rares ou de diagnostic difficile,

- hospitalisations "en urgence" pour des complications de ces effets secondaires,

exemple : fractures de côtes chez une personne âgée à la suite d'une chute : la notion d'hypotension orthostatique iatrogène peut manquer si le patient n'a pas mentionné la totalité de son traitement habituel.

- automédications fréquentes chez les vieillards (Antalgiques, Hypnotiques, Laxatifs...) est volontiers passées sous silence,

- mauvais suivi d'un dossier médical pour des patients ayant changé une ou plusieurs fois de service(s) au cours de leur séjour hospitalier,

- remplissage lacunaire de nos grilles compte-tenu de la médiocre informativité sur :

. le traitement habituel du patient avant son hospitalisation. Il est frappant de constater chez l'ensemble des patients la notion de "drogues" absorbées quotidiennement et de façon variée pour concourir à leur bonne santé. Dans l'énumération laborieuse des types de médicaments, des posologies, de l'ancienneté, de l'observance, de la surveillance régulière par le médecin, des autoprescriptions éventuelles, nous avons constaté à plusieurs reprises que "le petit comprimé pour le coeur" (type Digitalique) était cité en fin de liste quant il n'était pas oublié !
Nous sommes certains de ne pas avoir établi de listes exhaustives des médicaments pris à domicile ; lorsqu'ils étaient mal connus par le patient ou lorsqu'ils n'étaient pas précisés dans la lettre

d'admission du médecin traitant, nous avons interrogé les familles qui pouvaient éventuellement nous fournir d'anciennes ordonnances.
Le maximum de difficultés rencontrées l'a été pour connaître l'ancienneté des traitements ; en l'absence d'ordonnances antérieures et de renseignements familiaux précis nous avons contacté les médecins traitants.
La tâche s'est compliquée, lorsque les familles avaient changé de médecin traitant entre deux prescriptions...
Dans un des cas le praticien n'a pas su lui même depuis quand il avait prescrit un Neuroleptique.

. la chronologie de survenue des troubles :

Le même manque d'informations précises et complètes a gêné la réalisation de cette enquête, en particulier les effets d'une éventuelle prise antérieure d'un même médicament ou d'un produit voisin.

Nous considérons nos résultats comme "la partie visible de l'iceberg", le recensement des effets secondaires ayant été sujet à des erreurs par défaut malgré le sérieux de nos recherches.

III - DISCUSSION ET COMMENTAIRES PAR CLASSES THERAPEUTIQUES

1) RENSEIGNEMENTS RECUEILLIS POUR CHAQUE EFFET SECONDAIRE RECENSE

Les effets secondaires relatifs à chaque classe thérapeutique mise en cause dans notre étude et à chaque patient concerné, ont été

recensés sous forme de tableaux récapitulatifs (numérotés de 1 à 19) où figurent les résumés d'observations médicales.

L'enquête ayant porté sur 142 patients (86 femmes et 56 hommes), chacune des observations est affectée d'un "H" (hommes) ou d'un "F" (femmes) et d'un numéro (de 1 à 142).

Les renseignements sont de 3 ordres :

A) CONCERNANT LE MALADE

- Son sexe

- Le motif d'hospitalisation,

- Le terrain, lorsqu'il est connu, ou les principaux antécédents,

- La durée de séjour (en jours),

- Le mode de sortie du malade :
  . évolution favorable ; deux possibilités :
    * Retour au domicile,
    * Placement (hospice, maison de retraite, maison de convalescence, centre psychiatrique).
  . évolution défavorable : décès imputable de façon directe ou indirecte à l'accident médicamenteux décrit.

B) CONCERNANT LE(S) MEDICAMENT(S) EN CAUSE

- Nom commercial affecté d'un * (ex : ANAFRANIL),

- Dénomination commune internationale (DCI) [ex : Clomipramine (DCI de l'ANAFRANIL*)],

- Posologie quotidienne (Pos), en comprimés (cps), en gélules (gel), en gouttes (gttes)... ou par voie parentérale : intra-musculaire (IM), intra-veineux (IV),

- Ancienneté du traitement : Anc (en jours, semaines ou mois). Le déroulement de notre enquête a été quotidiennement gêné par la méconnaissance de l'ancienneté des thérapeutiques prescrits aux patients ou l'imprécision dans la survenue des premières manifestations d'effets secondaires.

De fait, l'imputabilité "chronologique"n'a pu être déterminée de façon satisfaisante et nous avons été contraints d'en faire abstraction.

- Utilité du traitement (Ut.) ; apprécier la justification d'un traitement s'est révélée bien délicate, en dehors de certains cas "flagrants" de traitements contre-indiqués ou d'associations médicamenteuses néfastes et/ou interdites. Nous disposons de 3 ordres d'appréciation (bien subjective) :

. 1 : traitement "indispensable" (ex : traitement antiépileptique, insulinothérapie),

. 2 : traitement "justifié",

. 3 traitement "injustifié".

- Observance de l'ordonnance du médecin traitant (Obs.) :

. "stricte" lorsque le patient nous l'a affirmé de bonne foi,

. "erreurs de posologie" : par excès (↑) ou par défaut (↓)

- Autoprescription (AP) :

. "+" lorsqu'elle a été avouée,

. "-" lorsqu'elle a été niée.

- Surveillance régulière clinique et/ou paraclinique par le praticien (SURV REG) :

. "+" si elle était satisfaisante,

. "-" dans le cas du contraire.

- Pronostic vital (PV) ; deux possibilités :

. mis en jeu, qu'il soit la cause directe ou larvée d'un décès : "+",

. non mis en jeu : "-".

- Imputabilité (IMP.) déterminée selon

. des critères sémiologiques (S)

- Imputabilité (IMP.) déterminée selon
  . des critères sémiologiques (S) } affectés de coefficients de 1 à 3 :
  . des critères bibliographiques (B) }
  ex : S1B1 : imputabilité faible,
  ex : S3B3 : imputabilité maximale.

C) CONCERNANT LES EFFETS SECONDAIRES

- Symptomatologie des effets secondaires observés :
  ex : hypotension orthostatique (C : 17 → D : 13) signifie l'observation d'un syndrôme d'orthostatisme net, la tension artérielle maxima en position couchée s'élevant à 17 et à 13 en position debout (mesures effectuées aux deux bras).

- Nature et résultats des examens complémentaires lorsqu'ils ont été pratiqués.
Dans plusieurs observations, nous avons constaté qu'un surdosage "clinique" n'était pas étayé de façon toujours probante par des examens biologiques ; notamment pour les Digitaliques et la mesure de la digoxinémie : l'absence de corrélation a été rapportée à la notion de retard dans la pratique du prélèvement.
  . retard involontaire lorsque l'accident iatrogène médicamenteux n'était pas au premier plan de la symptomatologie d'admission du patient,
  . retard "volontaire" lorsqu'il a existé un délai de quelques heures entre l'arrivée du patient au service Accueil-Porte et son affectation secondaire dans un service.

2) CLASSES THERAPEUTIQUES

Nous avons utilisé la méthode d'imputabilité de référence réactualisée (11).
L'absence de critère chronologique précis et l'absence d'item "autre explication possible" (sémiologique ou toxique) ont conduit

à établir seulement une imputabilité bibliographique et sémiologique. Pour ce faire nous avons utilisé la classification des ouvrages suivants :

- MEYLER'S SIDE EFFECTS OF DRUGS (10è édition) de M.N.G. DUKES (18),
- SIDE EFFECTS OF DRUGS (8 vol.) de M.N.G. DUKES (19),
- THE EXTRA PHARMACOPEIA (28è édition) de W. MARTINDALE (33).

Ces références sont d'importance capitale en matière de recherches bibliographiques d'effets indésirables.

Nous allons aborder successivement les classes thérapeutiques en cause et les effets secondaires recensés.

A) PSYCHOTROPES

Ils ont été à l'origine de 36 observations (25,4 % du total).

. ANTIDEPRESSEURS : 13 obs. (Tableaux n° 1,2,3,4)

a) Résultats :

- 9 femmes, 4 hommes,
- âge moyen : 63,8 ans,
- durée moyenne de séjour : 12,6 jours,
- médicament le plus souvent en cause : la Clomipramine (ANAFRANIL*) : 9 fois avec :
  - . une imputabilité moyenne,
  - . des posologies adaptées,
  - . une ancienneté souvent inconnue,
  - . traitement estimé injustifié à 5 reprises,
  - . une observance stricte à l'exception d'un cas [le patient avait lui même augmenté les doses de SURVECTOR* (H13)],
  - . une surveillance régulière,

. pronostic vital non mis en jeu,

. une évolution favorable dans tous les cas.

b) Commentaires :

La prescription d'Antidépresseurs constitue, avec celle des Anxiolytiques, un geste quasi-quotidien du médecin généraliste (21).

Les ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES (dérivés de l'Imipramine ou de l'Amitryptine) inhibent le recaptage des mono-amines cérébrales au même titre que les TETRACYCLIQUES (Maprotiline ou LUDIOMIL*). Il est interdit en France, d'associer cette famille d'Antidépresseurs aux INHIBITEURS DE LA MONO-AMINE OXYDASE ou IMAO (15,21,46).

Leur maniement n'est pas toujours aisé de par :

- Leur délai d'action relativemnt long (15 à 20 jours),
- La fréquence de leurs effets secondaires, atropiniques ou adrénolytiques (hypotension orthostatique),
- Les contre-indications qui leur sont liées,
- Le risque de toxicité cardiaque (majorée en cas d'intoxication volontaire), le risque épileptogène potentiel.

Dans notre étude nous avons observé 9 cas d'hypotension orthostatique confirmée ; celle-ci n'a été retenue que pour des différencielles de 4 points (ou plus) entre les tensions artérielles maxima prises en clinostatisme (position couchée) et en orthostatisme (position debout). Les tendances lipothymiques ont la même valeur sémiologique.

Chez les personnes âgées les vertiges aux changements positionnels et les chutes qu'induit l'hypotension orthostatique peuvent avoir des conséquences dramatiques avec mise en jeu du pronostic vital (fractures, traumatismes crâniens etc...).

Le mécanisme de cet effet secondaire si fréquent chez les personnes âgées est décrit dans de nombreux travaux (15,21,34,51) :

- Leurs réflexes vaso-moteurs sont de moindre efficacité

lors du passage clinostatisme-orthostatisme,

- L'hypovolémie due à la diminution physiologique de la masse protoplasmique active et de l'eau totale joue un rôle certain,

- Les pathologies fréquemment associées aggravent volontiers une hypotension orthostatique larvée (diabète, hypothyroïdie, insuffisance surrénale...).

- Citons encore certaines circonstances favorisantes : miction nocturne, vaso-dilatation superficielle induite par un bain chaud prolongé, alitement excessif : toutes causes d'hypovolémie relative.

Nous ne ferons que citer les autres effets secondaires observés avec cette classe thérapeutique :

- un syndrôme confusionnel avec désorientation et dysarthrie (si fréquent chez les vieillards).

- des troubles mictionnels (accentuation d'un prostatisme, sub-rétention aiguë d'urines).

- des troubles neurologiques (tremblements importants, akinésie, troubles de la vigilance).

- des troubles digestifs (épigastralgies, vomissements itératifs).

La susceptibilité physiologique des personnes âgées fait que les effets secondaires devaient servir d'indicateur de surdosage éventuel (44).

TABLEAU 1

1 ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES

MALADE			MEDICAMENT								EFFETS SECONDAIRES	
EXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
- 1 3 ans	Bilan de malaises	15 J.	ANAFRANIL 25 (Clomipramine) NOZINAN (Dévopromazine)	3 3	6 m 6 m	3 3	- -	S S	+ +	-	S2B2 S2B2	Hypotension orthostatique (C15 —> D 12)	Fav. Dom.
- 2 5 ans	Malaises+++ Sub-OAP	10 J.	ANAFRANIL 25 (Clomipramine)	3	?	2	-	S	+	-	S2B1	Hypotension orthostatique	Fav. Dom.
- 3 0 ans	Bilan de malaises	20 J.	ANAFRANIL 10 (Clomipramine)	4	3 m	2	-	S	+	-	S2B1	Hypotension orthostatique	Fav. Dom.
- 4 4 ans	Fractures de côtes	11 J.	ANAFRANIL 10 (Clomipramine) TRANXENE 10 (Clorazépate dipotassique)	3 3	3 sem. 1 an	2 2	- -	S S	+ +	-	S2B1	Hypotension orthostatique	Fav. Dom.
- 5 8 ans	Chutes Hématomes	7 J.	ANAFRANIL 10 (Clomipramine) TEMESTA 2,5 (Lorazépam) MEPROMIZINE (Méprobamate + Acéprométazine) EQUANIL (Méprobamate)	3 1 1 2	? ? ? ?	2 2 3 3	- - - -	S S S S	+ + + +	-	S2B1	Hypotension orthostatique (C18 —> D13)	Fav. Dom.
- 6 8 ans	Labilité tensionnelle	5 J.	ANAFRANIL 25 (Clomipramine) TRANXENE 10 (Clorazépate TRANXENE 5 dipotassique)	3 1 2	15 J. 3 m 3 m	2 2 2	- - -	S S S	+ + +	-	S2B1	Vertiges Hypotension orthostatique (C15 —> D11)	Fav. Dom.
- 7 8 ans	Syncopes	5 J.	ANAFRANIL 25 (Clomipramine) LARGATREX (Chlopromazine + Trihexyphénidyle + Heptaminol	3 2	10 J. 1 m	2 2	- -	S S	+ +	-	S2B1 S2B1	Céphalées Hypotension orthostatique (C13 —> D9,5)	Fav. Dom.

TABLEAU 2 — ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES (suite)

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
F - 8 47 ans	Confusion	1 J.	ANAFRANIL 25 (Clomipramine) SYRMONTIL 100 (Trimipramine) VICTAN (Loflazépate)	2 1 2	6 m 10 J. 6 m	3 2 2	- - -	S S S	+ + +	-	S2B1 S2B1 S2B1	Synd. Confusio. Désorientation Dysarthrie	Fav. Dom.
- 9 7 ans	Malaise	10 J.	ANAFRANIL 25 (Clomipramine) MODOPAR 125 (Benzéramide) LEXOMIL (Bromazépam)	3 3 1	1 m 3 ans 1 m	2 2 2	- - -	S S S	+ + +	-	S2B1 S1B1	Hypotention Orthostatique (C17 —> D12)	Fav. Dom.
- 10 4 ans	Troubles mictionnels	51 J.	DEPARON (Déméxiptiline) LIBRAX (Chlordiazéporide + Clidinium bromure)	2 3	10 J. 3 sem.	2 2	- -	S S	+ +	-	S3B2	Sub-rétention aiguë d'urines Dysurie Pllakiurie	Fav. Dom.
- 11 9 ans	Chutes nocturnes	7 J.	LAROXYL (Amitryptiline) LASILIX (Furosémide) ALDACTONE (Spironolactone) LYSANXIA (Prazépam)	1 1 1 1	? ? ? ?	2 2 2 2	- - - -	S S S S	+ + + +	-	S2B2	Vertiges Hypotension orthostatique (C9 —> D6)	Fav. Dom.
- 12	Bilan	11 J.	SURMONTIL (Trimipramine)	2	?	2	-	S	+	-	S2B2	Tremblements+++ akinésie Tr. de vigil.	Fav. Dom.

TABLEAU 3

2 ANTIDEPRESSEURS NON TRICYCLIQUES

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
EXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTIO
- 13 7 ans	Bilan digestif	11 J.	SURVECTOR 100 (Amineptine) NUCTALON (Estazolam) TEMESTA	2 1 3	? 3 sem. 3 sem.	2 2 2	+ + +	/ S S	 + +	-	S2B1	Epigastralgies vomissements itératifs (transa. nor.)	Fav. Dom.

. NEUROLEPTIQUES : 10 obs. (Tableaux n° 5 et 6)

a) Résultats :

- 5 femmes, 5 hommes,
- âge moyen : 77,3 ans,
- durée moyenne de séjour : 32,3 jours : la plus longue durée,
- médicament le plus souvent en cause : la Lévopromazine (NOZINAN*) : 6 fois.

. imputabilité faible enmoyenne,
. posologies moyennes respectées à l'exception d'une observation (500 mg utilisés chez un patient psychiatrique),
. ancienneté assez bien connue,
. traitements souvent injustifiés : 3 fois,
. observance stricte dans 9 cas sur 10,
. surveillance régulière dans la moitié des cas seulement,
. pas d'autoprescription
. pronostic vital mis en jeu à deux reprises,
. 1 décès.

b) Commentaires :

- Les effets secondaires observés varient davantage :

. 3 cas d'hypotension orthostatique,
. 2 occlusions fonctionnelles,
. 2 comas,
. des troubles neurologiques (1 syndrôme extrapyramidal, 1 état de somnolence avec dépression respiratoire, 1 état de somnolence accompagné de désorientation temporo-spatiale et de dyskinésies bucco-faciales).

- Nous n'avons pas observé l'exceptionnel syndrôme malin des Neuroleptiques.

TABLEAU 4

3 NEUROLEPTIQUES

MALADE			MEDICAMENT								EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. Complément.	EVOLUTION
H - 14 84 ans	Malaises itératifs	60 J.	LARGACTIL (Chlorpromazine) ALDACTAZINE (Altizide + Spironolactone)	3 1	6 m 2 m	2 2	- -	S S	+ +	 -	S1B1 S1B1	Hypotension orthostatique (C16 —> D12)	Fav. (Centre Psy)
H - 15 74 ans	Bilan neurologique	152 J.	NOZINAN (Lévopromazine) TEMESTA 1 (Lorazépam) ROHYPNOL (Flunitrazépam)	6 3 1	6 m 3 m 3 m	2 2 2	- - -	S S S	? ? ?	- - -	S3B2	Syndrome extrapyramidal	Fav. (Maison repos)
F - 16 87 ans	Chute avec perte de connaissance	9 J.	NOZINAN (Lévopromazine) HALDOL (Halopéridol) gttes LYSANXIA (Prazépam) URBANYL (Clobazam)	3 20 2 3	10 J. 3 m 3 m 3	2 2 2 3	- - - -	S S S S	+ + + +	-	S3B2	Hypotension orthostatique (C16 —> D11,5)	Fav. Dom.
F- 17 81 ans	Bilan neurologique	19 J.	NOZINAN (Lévopromazine gttes) BINOCTAL (Amobarbital + sécobarbital) SERESTA 50 (Oxazépam) TEMESTA (Lorazépam)	20 1 1 3	10 J. 6 m 10 J. 3 m	2 3 3 2	- - - -	S S S S	+ + + +	-	S2B2 S2B1 S2B1 S2B1	Dyskinésies BF Désorientation temporospaciale Somnolence	Fav. Dom.
F - 18 74 ans	Sub-Occlus.	19 J.	NOZINAN (Lévopromazine) NOCTRAN (Clorazépate -Acépromazine-Acéprométazine)	2 1	15 J. ?	3 2	- -	S S	+ +	+	S2B1	Occlusion fonctionnelle	Fav. Dom.
H - 19 69 ans	Troubles du transit	24 J.	TERCIAN (Cyamépromazine) gttes HALDOL (Halopéridol) gttes MODECATE 25 Injs/sem.	250 150 3	? ? ?	3 3 3	- - -	? ? ?	? ? ?	+ 	S2B1 S2B1 S2B1	Occlusion fonctionnelle	Décès

TABLEAU 5 — NEUROLEPTIQUES (suite)

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
EXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
' -20	Bilan de chutes	4 J.	MELLERIL 10 (Thioridazine)	3	1 m	2	-	S	+	-	S2B2	Hypotension orthostatique (C16 —> D11)	Fav. Dom.
1 - 21 50 ans	Coma	17 J.	MODITEN (Fluphénazine) mg LOXAPAC (Loxapine) mg NOZINAN (Lévopromazine) SERESTA 50 (Oxazépam) cp	125 150 500 3	15 J. 15 J. 15 J. 1 m	3 3 3 2	- - - -	S S S S	? ? ? ?	-	S1B0	Coma hypother. mique Encombrement BP	Fav. (Centre Psy)
' - 22 31 ans	Etat sub-comateux	5 J.	SEDALANDE (Fluanizone) gttes NOZINAN (Lévopromazine) gttes SURMONTIL (Trimipramine) gttes BINOCTAL TRANXENE 5 HALCION 0,50	20 25 50 ½ 2 1	? ? ? ? ? ?	2 2 2 3 2 2	- - - - - -	S S S S S S	? ? ? ? ? ?	-	S2B1	Coma	Fav. (Centre Psy)
1 - 23 78 ans	Troubles du comportement	14 J.	TIAPRIDAL (Tiapride)	6	5 J.	2	-	S	?	-	S3B1	Somnolence Fausses routes Encombrement BP	Fav. (Centre Psy)

. TRANQUILLISANTS : 7 obs. (Tableau n° 7).

a) Résultats :

- 3 femmes, 4 hommes,
- âge moyen : 64 ans,
- durée moyenne de séjour : 19,9 jours,
- médicament le plus souvent en cause : les BENZODIAZEPINES et particulièrement le Triazolam (HALCION*) : 3 obs.

. imputabilité moyenne,
. posologie adaptée,
. ancienneté bienconnue à l'exception d'un cas,
. un seul traitement injustifié,
. observance stricte dans tous les cas,
. surveillance régulière dans 5 observations,
. aucune autoprescription,
. pronostic vital non mis en jeu,
. évolution toujours favorable.

b) Commentaires :

- Les effets secondaires observés sont essentiellemnt des troubles neurologiques :

. le syndrôme confusionnel sous HALCION* est bien connu et s'accompagne volontiers de troubles mnésiques (amnésie antérograde) réçemment bien décrits, ou de troubles du sommeil (cauchemars) ou d'"états seconds" ;

. 2 cas d'hypotension orthostatique ou son équivalent mineur, les lipothymies ; ce sont des effets secondaires végétatifs classiquement rares avec ces médicaments ;

. 1 syndrôme confusionnel sous Oxazépam (SERESTA*) ;

. 1 détresse respiratoire centrale. Les Tranquillisants sont formellement contre-indiqués chez les insuffisants respiratoires.

TABLEAU 6

4 TRANQUILISANTS

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
EXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
- 24 3 ans	Malaises	2 J.	TRANXENE 50 (Clorazépate)	2	10 J.	3	-	S	?	-	S2B2	Lipothymies itératives	Fav. Dom.
- 25 2 ans	Malaise avec PC après prise médic.	7 J.	SERESTA 50 (Oxazépam)	2	3 sem	2	-	S	?	-	S2B2	Confusion troubles du comportement	Fav. Dom.
- 26 0 ans	Fracture du col du fémur	61 J.	SERESTA 50 (Oxazépam) ROHYPNOL (Flunitrazépam)	1 1	? ?	2 2	- -	S S	+ +	-	S2B2 S2B2	Hypotension osthostatique (C17 —> D 13)	Fav. Dom.
- 27 6 ans	Bronchopneumopathie aiguë	48 J.	EQUANIL 250 (Méprobamate) TIAPRIDAL	3 3	? ?	1 1	- -	S S	+ +	-	B1B0	Dépression respiratoire	Fav. Maison de repos
- 28 2 ans	Terrain psy. Alcoolisme	1 J.	HALCION 0,50 (Triazolam) TRANXENE 10 (Clorazépate)	1 3	6 m 4 m	2 2	- -	S S	+ +	-	S3B2	Confusion trou. de l'équilibre	Fav. Dom.
- 29 8 ans	Coma éthyl.	1 J.	HALCION 0,50 (Triazolam) ANAFRANIL (Clomipramine) TEMESTA 1 (Lorazépam)	2 2 3	6 m 6 m 6 m	2 2 2	- - -	S S S	+ + +	-	S3B1	Confusion Désorientation	Fav. Dom.
- 30 7 ans	Fracture du dul du fémur	19 J.	HALCION 0,50 (Triazolam) LEXOMIL (Bromazépam) ALDACTAZINE (Altizide + SL) CATAPRESSAN (Clonidine)	1 ½ 1	3 m 3 m 6 m	2 2 2	- - -	S S S	+ + +	-	S2B2	Syndrome confusionnel	Fav. Dom.

. ANTIEPILEPTIQUES : 4 obs. (Tableau n° 8).

a) Résultats :

- 3 femmes, 1 homme,
- Age moyen : 67 ans,
- Durée moyenne de séjour : 8 jours,
- Médicament le plus souvent en cause : la Carbamazépine (TEGRETOL*) : 3 fois

. Imputabilité assez forte,
. Posologies adaptées en dehors d'un cas (GARDENAL*, VALIUM*),
. Ancienneté bienconnue,
. Un traitement était injustifié,
. Observance stricte dans tous les cas,
. Surveillance régulière seulement dans un cas sur quatre, ce qui paraît bien insuffisant chez des patients épileptiques,
. Aucune autoprescription,
. Pronostic vital mis en jeu à deux reprises,
. 1 décès.

b) Commentaires :

- Les effets secondaires observés sont variables :

. Sous TEGRETOL* nous avons relevé 2 cas de somnolence avec :

- astasie-abasie et pertes de connaissance,
ou
- avec vertiges et bradypsychie.

La 3è obs. fait état de troubles digestifs et d'un collapsus.

. Un collapsus hypothermique a compliqué l'administration de Phénobarbital (GARDENAL*) et de Diazépam (VALIUM*) chez un homme présentant un état de mal épileptique. On sait maintenant qu'en dehors de certaines épilepsies, les Barbituriques n'ont plus aucune indication chez le vieillard (51).

TABLEAU 7

5 ANTI-EPILEPTIQUES

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
EXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. COmplément.	EVOLUTION
- 31 6 ans	Etat de mal épileptique	1 J.	GARDENAL (Phénobarbital) IM VALIUM 10 (Diazépam) IM VALIUM 10 (Diazépam) IV	1 1 ½	3 H 1 H ½ 1 H	3 2 1	- - -	S S S	? ? ?	+	S3B2	Collapsus hypothermique	Fav. (Centre Psy)
- 32 4 ans	Malaises avec PC	16 J.	TEGRETOL (Carbamazépine)	4	24 H	2	-	S	+	-	S3B2	Somnolence astasie-abasie PC	Fav. Dom.
- 33 9 ans	Bilan de malaises	13 J.	TEGRETOL (Carbamazépine)	2	4 J	2	-	S	?	-	S3B2	Somnolence Vertiges Bradypsychée	Fav. Dom.
- 34 9 ans	Coma Diarrhée	2 J.	TEGRETOL (Carbamazépine) LARGACTRÈX (Chlorpromazine) gt	3 60	? ?	2 2	- -	S S	? ?	+	S2B1 S2B1	Trbles digesti. Trbles vascu. (Collapsus CV)	Décès

. ANTIPARKINSONIENS : 2 observations (Tableau n° 9).

a) Résultats :

- 1 femme, 1 homme,
- Age moyen : 71 ans,
- Durée moyenne de séjour : 4 jours,
- 2 médicaments sont en cause : le Benzérazide (MODOPAR*) et le Trihexyphénidyle (PARKINANE*),

. Forte imputabilité,
. Posologies adaptées,
. Ancienneté inconnue dans un cas,
. Traitements justifiés
. Observance stricte,
. Surveillance non régulière dans les deux observations,
. Pas d'autoprescription,
. Pronostic vital mis en jeu à 2 reprises
. 2 décès.

b) Commentaires :

- Les accidents observés sont de 2 types :

un syndrôme confusionnel associé à d'importants vomissements sous Benzérazide et un syndrôme hyperthermique sous Trihexyphénidyle : c'est une manifestation neuro-végétative grave (type syndrôme pâleur-hyperthermie).

TABLEAU 8

6 ANTI-PARKINSONIENS

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTIO
F - 35 80 ans	Baisse de l'état général	5 J.	MODOPAR 125 (Benzérazide)	3	1 an	2	-	S	?	+	S3B2	Vomissements+++ Confusion désorientation temporo-spacia.	Décès
H - 36 62 ans	Hyperthermie	3 J.	PARKINANE (Trihéxyphénidyle)	3	?	2	-	S	?	+	S3B2	Hyperthermie	Décès

B) THERAPEUTIQUES A VISEE CARDIO-VASCULAIRE

A l'origine de 35 observations (soit 24,6 % du total) elles ont donc été très fréquemment mises en cause.

. DIGITALIQUES : 16 obs. (Tableaux n° 10,11,12).

a) Résultats :

- 10 femmes, 6 hommes,
- Age moyen : 79,4 ans,
- Durée moyenne de séjour : 16 jours,
- Le médicament le plus souvent cité parmi les Digitaliques d'élimination rapide (Tableaux n° 10 et n° 11) est la Digoxine (DIGOXINE*) ; elle est mise en cause dans 11 observations sur 12. La courte demi-vie de ce digitalique et son grand intérêt chez le vieillard expliquent vraisemblablement le choix de de type de thérapeutique par les médecins (11).

. Forte imputabilité dans le plupart des observations,

. Posologie adaptée à l'exception d'un cas où elle pourrait être jugée excessive (H39) ; le dosage de la digoxinémie n'avait malheureusement pas été demandé ce qui nous empêche de conclure.

. Ancienneté imprécise dans 4 observations,

. Traitement injustifié à 3 reprises,

. Observancestricte dans tous les cas (aucune autoprescription),

. Surveillance irrégulière ou absente dans 3 cas ;

. Pronostic vital mis en jeu à 4 reprises,

. 3 décès sur 16 obs. C'est le chiffre de décès le plus important ; l'un d'eux est imputable à la Proscillaridine (TALUSIN*) qui est un digitalique d'élimination rapide un peu particulier, dont la toxicité potentielle des effets secondaires commence à être mieux connue (11).

-L'Acétyldigitoxine (ACYLANIDE) est un digitalique d'élimination

lente mis en cause dans 4 observations :

. Forte imputabilité,
. Posologie adaptée,
. Ancienneté inconnue dans un cas,
. Pas de traitements injustifiés,
. Observance stricte,
. Surveillance régulière du traitement,
. Pas d'autoprescription,
. Pronostic vital mis en jeu dans 1 cas avec décès du patient.

b) Commentaires :

- Les effets secondaires imputables aux digitaliques d'élimination rapide ou lente se recoupent :

. Les plus graves et les plus fréquemment observés sont :

1) Les troubles de la conduction (bradycardie sinusale, bradyarythmie ou bloc auriculo-ventriculaire) recensés à 13 reprises ;

2) Les troubles de l'excitabilité (extrasystoles polymorphes ou rythmées, tachycardie ou tachyarythmie) signalés dans 4 cas.

Dans deux observations ont été signalées de simples surcharges électrocardiographiques.

. Nous avons noté la fréquence des troubles digestifs, en particulier la simple anorexie qui passe trop souvent inaperçue chez le vieillard. Dans 6 cas ont été signalés : anorexie, nausées ou vomissements.

. 2 observations font état d'un syndrôme confusionnel ; c'est un trouble neurosensoriel classiquement décrit chez les patients digitalisés (38).

B. TAVERNIER avait noté dans sa thèse (51) la relative fréquence de cet état confusionnel qui est en réalité le reflet d'une perturbation organique.

- L'intérêt des dosages de taux plasmatiques thérapeutiques de Digoxine et d'Acétyldigitoxine est maintenant bien connu (11, 38) ; pour le Centre hospitalier de Chalon sur Saône la digoxinémie est normale de 1 à 2 mg/ml et la digitoxinémie de 15 à 30 ng/ml . ces dosages biologiques n'ont malheureusement pas été réalisés dans près de la moitié des observations,ni au service Accueil-Porte ni dans les heures qui ont suivi la mise en observation du patient dans son service d'affectation.

1) Digoxinémie : normale dans 4 observations,
: élevée dans 2 observations.

2) Digitoxinémie (ou acylanidémie) : élevée dans 1 cas.

- Les accidents de surdosage surviennent plus volontiers chez les sujets âgés (10) : il existe chez eux un certain degré d'insuffisance rénale, allongeant la demi-vie de la Digoxine, de prescription plutôt "sécurisante" en raison de sa rapide élimination. Très souvent ces sujets présentent une diminution de leur masse musculaire squelettique ce qui augmente le pourcentage de fixation myocardique des digitaliques. Pour ces deux raisons, chez le vieillard la posologie doit être réduite et la surveillance plus rigoureuse ; on sait depuis longtemps que la zone d'activité thérapeutique est proche de la zone d'intolérance, d'autant plus qu'une insuffisance cardiaque est évoluée et qu'une éventuelle hypokaliémie n'aura pas été corrigée (38).

TABLEAU 9

7 DIGITALIQUES d'ELIMINATION RAPIDE

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUE	SPEIIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTIO
F - 37 88 ans	Mauvais état général	14 J.	DIGOXINE (Digoxine) ALDACTONE (Alt. + spiron.) LASILIX (Furosémide)	½ 1/0 0/1	? 3 m 3 m	2 2 2	- - -	S S S	+ + +	-	S3B2	Syndrome confusionnel Pas de biologie	Fav. Dom.
H - 38 65 ans	troubles digestifs	2 J.	DIGOXINE (Digoxine) CATAPRESSAN (Clonidine) RISORDAN 10 (Isosorbide din.) LASILIX (Furosémide) ZYLORIC (Allopurinol)	1 2 3 ½ 3	? ? ? ? ?	2 2 2 2 2	- - - - -	S S S S S	+ + + + +	+	S3B2	Vomissements +++ Digoxinémie à 2,30mg/ml Désydratation Insuff. rén. fnct.	Décès
H - 39 72 ans	Confusion	12 J.	DIGOXINE (Digoxine) LUDIOMIL 75 (Maprotiline) MYOCORIL (Piridoxilate et pentacrythrityle tétranitia. te)	2 2 2	?	3	-	S	?	-	S3B2	Syndrome conf. Bradychardie (48 Pas de biologie	Fav. Dom.
F - 40 81 ans	IC globale décompensée	13 J.	DIGOXINE (Digoxine)	1	3 ans	2	-	S	+	-	S3B2	Nausées ,asthénie, tachyarythmie, digoxinémie à 2mg/ml	Fav. Dom.
F - 41 80 ans	Chutes répétées	11 J.	DIGOXINE (Digoxine) LASILIX (Furosémide)	1 1	6 m 6 m	2 2	- -	S S	+ +	+	S3B2	Anorexie Salves ESV bigéminées Pas de biologie	Décès
H - 42 77 ans	Syncopes (diabète)	14 J.	DIGOXINE (Digoxine) (1j/2) HYGROTON (15/2) GLUCIDORAL	1/0 1/0 1	? ? ?	2 2 2	- - -	S S S	+ + +	-	S3B2	Bradyarythmie ESV Digoxinémie à 2mg/ml	Fav. Dom.

TABLEAU 10 — DIGITALIQUES d'ELIMINATION RAPIDE (suite)

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
F - 43 81 ans	Malaises Chutes répétées avec PC à l'emporte pièce	18 J.	DIGOXINE (Digoxine)	1	6 m	3	-	S	+	+	S3B2	Bradycardie 45 PC, BAV 3è deg. Pas de biologie	Fav. (Hospice)
F - 44 76 ans	IC globale Hypothyroïdie	21 J.	DIGOXINE (Digoxine)	1/0	3 m	2	-	S	-	-	S2B2	Bradycardie 47 Digoxinémie à 1,60mg/ml	Fav. (Maison repos)
F - 45 74 ans	Poussée d'IC	4 J.	DIGOXINE (Digoxine)	½	2 m	2	-	S	?	-	S3B2	Bradycardie 46 surcharge ECG	Fav. Dom.
			ISOPTINE 120 (Vérapamil)	2	2 m	3	-	S	?	-	S2B2	Digoxinémie à 1,15mg/ml	
F - 46 92 ans	Chutes fréquentes	8 J.	DIGOXINE (Digoxine)	½	1 an	2	-	S	+	-	S2B2	Bradycardie 50 surcharge ECG Pas de biologie	Fav. Dom.
H - 47 91 ans	Syncopes lipothymiques	12 j.	DIGOXINE (Digoxine)	1	1 an	2	-	S	+	-	S2B2	Bradycardie 45 Digoxinémie à 1,80mg/ml	Fav. Dom.
H - 48 72 ans	Amaigrissement, ictère anorexie	54 J.	TALUSIN (Proscillaridine)	2	3 m	2	-	S	+	+	S3B2	Anorexie, hoquet Dissociation AV ESV bigéminées	Décès

TABLEAU 11

8 DIGITALIQUES D'ELIMINATION LENTE

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DURRE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTIO
F - 49 84 ans	Chute Hypothermie Désorientat.	32 J.	ACYLANIDE (Acétydigitoxine)	1	6 m	2	-	S	+	-	S3B2	Bradycardie 45 Pas de biologie	Fav. Dom.
F - 50 90 ans	Tr. digest. IC - IM Diabète	17 J.	ACYLANIDE (Acétyldigitoxine) DAONIL	1 2	2 m 1 an	2 2	- -	S S	+ +	-	S3B2	Vomissements BAV 1er degré Acylanidémie >75 (Norm. 32 moles)	Fav. Dom.
F - 51 82 ans	Baisse de l'état général	9 J.	ACYLANIDE (Acétyldigitoxine)	1	?	2	-	S	+	+	S3B2	Anorexie, vomissements, Bradycardie 50 Pas de biologie	Décès
H - 52 65 ans	Synd. de menace	15 J.	ACYLANIDE (Acétyldigitoxine) TIMACOR (Timolol)	½ 2	6 ans 3 sem	2 2	- -	S S	+ +	-	S3B2 S3B2	Arythmie compl. lente (44) Pas de biologie	Fav. Dom.

. THERAPEUTIQUES CARDIO-VASCULAIRES DIVERSES : 10 obs. (Tableau n° 13 et 14).

a) Résultats :

Nous avons regroupé divers médicaments à point d'unipact cardiaque et responsables d'accidents médicamenteux.

- 7 femmes, 3 hommes,
- Age moyen : 80,3 ans,
- Durée moyenne de séjour : 22,5 jours,

b) Commentaires (26,30) :

- les β-Bloquants ont été à l'origine de 3 accidents :

. Le Métoprolol (SELOKEN 100*), cardiosélectif (action préférentielle sur les récepteurs cardiaques bêta-1-sympathomimétiques) a été tenu responsable de la survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré avec insuffisance cardiaque. De tels effets indésirables, bien que rares, imposent l'arrêt du traitement de manière progressive. La posologie était adaptée au malade mais l'association à la Digoxine reste discutable.

. L'Aténolol (TENORMINE*) est également cardiosélectif. Malgré une posologie normale il a induit des malaises avec bradycardie à 47 et hypotension orthostatique nette (C18—> D14 par exemple).

. Le Labétalol (TRANDATE*) avait une posologie un peu excessive pouvant expliquer la survenue d'une bradycardie à 50 et d'une décompensation cardiaque.

. Les dérivés nitrés ont entraîné 2 accidents d'hypotension orthostatique très nette.
Le LANGORAN 20* est un Isosorbide dinitrate d'action rapide (voie perlinguale), le RISORDAN 10* a une action prolongée. Tous deux étaient prescrits à des posologies normales. On a bien décrit dans la littérature ces effets d'hypotension accompagnée ou non de sensations vertigineuses, voire de lipothymies ou de syncopes.

. Le Disopyramide (RYTHMODAN *) est un antiarythmique tenu responsable dans une obs. de malaises itératifs avec bradycardie importante à 45 ; la posologie était cependant raisonnable.

. Le Bépridil (CORDIUM) est un inhibiteur calcique affecté d'un effet indésirable à potentiel gravissime : la patiente hospitalisée pour des syncopes à répétition a présenté en unité de soins intensifs un épisode de torsade de pointe, spontanément résolutive et de survenue nettement retardée par rapport au début du traitement (3 semaines). L'association médicamenteuse de CORDIUM*, de Réserpine (TENSIONORME*) et de méthyl-dopa (ALDOMET*) a certainement favorisé cet épisode, de par leurs effets bradycardisants surajoutés.

. Les vasodilatateurs sont impliqués dans la survenue de 3 accidents :

- Le Piribédil (TRIVASTAL*) associé à un diurétique (MODURETIC*) et la Dihydroergokryptine (VASOBRAL*) ont induit tous deux une hypotension orthostatique évidente.

- La Vincamine (VINCA 20*) a provoqué la survenue d'extra-systoles ventriculaires bigéminées sur terrain hypokaliémique induit par un diurétique (ALDACTAZINE*). Proposée comme thérapeutique de la sénescence cérébrale l'efficacité à long terme de ce médicament reste à démontrer (30).

- Pour l'ensemble de ces 10 obs. :
  . Assez forte imputabilité,
  . Traitement injustifié dans 1 cas,
  . Observance toujours stricte. Pas d'autoprescription,
  . Surveillance régulière,
  . Pronostic vital mis en jeu à une reprise mais aucune évolution défavorable.

TABLEAU 12

9 THERAPEUTIQUES CARDIO-VASCULAIRES DIVERSES

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
H - 53 81 ans	Lipothymies répétées	2 J.	RYTHMODAN (Disopyramide)	3	4 m	2	-	S	?	-	S3B2	Bradycardie 45	Fav. (Maison retraite)
F - 54 71 ans	Sub OAP chez un IC HTA ancienne	16 J.	SELOKEN 100 (Métoprolol) DIGOXINE (par semaine)	1 2	? ?	2 3	- -	S S	+ +	-	S3B2	BAV 1er degré Décompensation cardiaque	Fav. Dom.
F - 55 79 ans	AVC Malaises avec chutes	15 J.	TENORMINE (Aténolol)	1	1 m	2	-	S	+	-	S2B2	Bradycardie 47 Hypotension orthostatique (C18 —> D14)	Fav. (Maison de repos)
F - 56 81 ans	OAP grave	91 J.	TRANDATE (Labétalol)	3	15 J.	3	-	S	+	-	S3B2	Bradycardie 50 Décompensation cardiaque	Fav. Dom.
H - 57 81 ans	Troubles de l'équilibre	21 J.	LANGORAN 20 (Isosorbide dinitrate) TRIVASTAL (Piribédil) FLUDEX (Indapamide) HALCION (Triazolam)	3 3 1 1	? ? ? ?	2 2 2 2	- - - -	S S S S	+ + + +	-	S2B1 S2B1	Hypotension orthostatique (C16/9 —>12,5/8)	Fav. Dom.
F - 58 76 ans	Malaises répétés	5 J.	RISORDAN 10 (Isosorbide din) LASILIX (Furosémide) DIGOXINE (Digoxine) 5 J/7 KALEORID (Chlorure de potassium)	3 1 ½ 2	? ? ? ?	2 2 2 2	- - - -	S S S S	+ + + +	-	S3B2 S2B2	Hypotension orthostatique (C17 —> D13) Déshydratation Ins. Rén. Fnct.	Fav. Dom.

TABLEAU 13

THERAPEUTIQUES CARDIO-VASCULAIRES DIVERSES (suite)

MALADE			TRAITEMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
F - 59 80 ans	Malaises répétés, coronarite, HTA labile	12 J.	CORDIUM (Bépridil) TENSIONORME (Réserpine) ALDOMET 250 (Méthyl-dopa)	3 1 1	3 sem 3 sem 3 sem	2 2 2	- - -	S S S	+ + +	+ + +	S3B2	Syncopes multiples, 1 torsade de pointe Hypocalcémie 82	Fav. Dom.
F - 60 80 ans	Fracture du crâne	30 J.	TRIVASTAL (Piribédil) MODURETIC (Hydrochlorothiazide et amiloide) TRIPERVAN IRRIGOR FORT (Imolamine)	2 ½ 2 3	2 J. 1 an 8 ans 8 ans	3 3 2 2	- - - -	S S S S	+ + + +	- 	S2B2	Hypotension orthostatique évocatrice	Fav. Dom.
F - 61 86 ans	Fracture pouteau-colles	2 J.	VASOBRAL (Dihydroergokrytine) TEMESTA 1 (Lorazépam) DOGMATIL 2 (Sulpiride)	4 ml	15 J. 15 J. 15 J.	2	-	S	?	-	S2B1	Hypotension orthostatique (C15 → D 12,5)	Fav. Dom.
H - 62 88 ans	AVC	31 J.	VINCA 20 (Vincamine) ALDACTAZINE (Altizide et spironolactone)	2 1	? ?	2 2	- -	S S	+ +	-	S3B2 S2B2	ESV bigéminées hypokaliémie (2,6 mEq/l)	Fav. (Maison repos)

. ANTIHYPERTENSEURS : 9 obs. (Tableaux n° 15 et 16).

a) Résultats :

Les médicaments antihypertenseurs ont été responsables de 9 accidents.

- 7 femmes, 2 hommes,
- Age moyen : 72,6 ans,
- Durée moyenne de séjour : 17,4 jours.

b) Commentaires :

La prise régulière de médicaments est souvent le seul recours thérapeutique pour la majorité des hypertendus (10 % de la population) mais l'antihypertenseur idéal n'existe pas encore (30,22).

- Le médicament le plus souvent en cause parmi nos observations est la Clonidine (CATAPRESSAN*) : 7 fois sur 9. Ce dérivé sympathicomimétique fait chuter de manière importante la tension artérielle, de façon biphasique (augmentation puis diminution). On le prescrit volontiers en association avec un diurétique, après échec thérapeutique de ce dernier.

- L'Alphaméthyl dopa (ALDOMET*) est citée dans les 2 autres observations. C'est un inhibiteur de l'amino-acide décarboxylase qui bloque la dopa-décarboxylase, chaînon indispensable dans la synthèse des catécholamines. On peut l'associer aux diurétiques, aux -bloquants ou aux vaso-dilatateurs.
Ces deux produits sont des antihypertenseurs "centraux" largement prescrits chez le sujet âgé mais pas toujours bien tolérés (51).

- Pour l'ensemble des 9 accidents nous avons remarqué :
  . Une imputabilité assez difficile à déterminer,
  . Une posologie adaptée,
  . Une ancienneté imprécise dans 4 observations,
  . Traitements justifiés dans l'ensemble,
  . Stricte observance de la prescription, pas d'autopres-

cription,

. Surveillance régulière par le médecin traitant,

. Pronostic vital mis en jeu une fois avec évolution défavorable par décès.

- Les effets indésirables des antihypertenseurs qui nous concernent sont nombreux et bien connus :

. Sous Clonidine (CATAPRESSAN*) nous avons observé à 7 reprises un syndrôme orthostatique très net (décrit dans 0,5 à 5 % des cas selon les auteurs). Ce syndrôme a vraisemblablement été potentialisé par la prise d'Indapamide (FLUDEX*) dans l'observations F70, et compliqué de bradycardie à 46 dans l'observation F71.

L'étude des effets secondaires relatifs aux antihypertenseurs est très représentative des associations médicamenteuses néfastes et dangereuses en particulier chez le sujet âgé.

. Sous Alphaméthyldopa (ALDOMET*) nous avons relevé l'existence d'un syndrôme orthostatique modéré et d'un effet indésirable hématologique classique : une anémie hémolytique avec Coombs positif et leucopénie. Un tel accident impose l'arrêt immédiat du traitement et une surveillance biologique prolongée (30).

TABLEAU 14

10 ANTIHYPERTENSEURS

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTIO
F - 63 82 ans	Dyspnée d'effort	25 J.	ALDOMET 250 (Méthyl-dopa)	2	x ans	2	-	S	+	-	S3B2	Anémie hémolytique	Fav. Dom.
F - 64 80 ans	Contusions+++ Désorientation		ALDOMET 250 (Méthyl-dopa) HALCION 0,50 (Triazolam) HALDOL (Halopéridol) gttes	2 1 20	? ? ?	2 2 2	- - -	S S S	+ + +	-	S2B1 S2B1	Hypotension orthostatique modérée	Fav. Dom.
F - 65 83 ans	Fracture du bassin	30 J.	CATAPRESSAN (Clonidine)	2	3 m	2	-	S	+	-	S3B2	Chutes nocturn. hypotension orthostatique (C16 —> D12)	Fav. Dom.
F - 66 94 ans	Chutes à répétition	60 J.	CATAPRESSAN (Clonidine)	2	?	2	-	S	+	-	S3B2	Hypotension orthostatique (C16 —> D12)	Fav. Dom.
H - 67 45 ans	Fractures de côtes	11 J.	CATAPRESSAN (Clonidine)	2	?	2	-	S	+	-	S3B2	Malaises répét. Hypotension orthostatique (C17 —> D12)	Fav. Dom.
F - 68 52 ans	Malaises avec chutes répét. (Polykystose rénale)	11 J.	CATAPRESSAN (Clonidine)	2	3 m	2	-	S	+	-	S3B2	Hypotension orthostatique ayant régressé 4 J. après arrêt du traite.	Fav. Dom.

TABLEAU 15 — ANTIHYPERTENSEURS (suite)

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTIO
H - 69 78 ans	Fracture du col du fémur	8 J.	CATAPRESSAN (Clonidine) MODURETIC (Hydrochlorothiazide et amiloride)	2 1	6 m 6 m	2 2	- -	S S	+ +	+	S3B2	Hypotension orthostatique	Décès
F - 70 79 ans	Malaises	8 J.	CATAPRESSAN (Clonidine) FLUDEX (Indapamide)	1 1	3 m 3 m	2 2	- -	S S	+ +	-	S2B2 S2B2	Hypotension orthostatique	Fav. Dom.
F - 71 60 ans	Précordialgies Malaises avec chutes	4 J.	CATAPRESSAN (Clonidine)	2	3 m	2	-	S	+	-	S2B1	Bradycardie 46 Hypotension orthostatique (C17 —> D12)	Fav. Dom.

C - LES DIURETIQUES : 23 obs. (soit 16,2 % du total) (Tableaux n°17,18,19,20).

a) Résultats :

- 16 femmes, 7 hommes,
- Age moyen : 79 ans,
- Durée moyenne de séjour : 18,5 jours.

b) Commentaires :

- Médicament le plus souvent mis en cause avec une imputabilité moyenne ou forte :

1) un diurétique mixte (hypokalémiant et hyperkaliémiant) associant Altizide et Spironolactone : l'ALDACTAZINE* ; le diurétique thiazidique est lié à une molécule d'épargneur de potassium agissant directement sur le tube distal, sans passer par l'intermédiaire de l'aldostérone (30). Largement prescrit par les mlédecins ce produit est en cause dans 10 observations de notre étude, il augmente l'action natriurétique sans modifier de façon importante la kaliurie ; mais cet effet "rassurant" pour la praticien est contrebalancé par une finesse thérapeutique difficile à obtenir et la plus grande surveillance s'impose chez le sujet âgé (51).

2) Le Furosémide (LASILIX*) agit sur la branche ascendante de l'anse de Henté, c'est un diurétique hypokaliémiant de prescription courante mis en cause dans 9 de nos observations (il s'agit de LASILIX* Faible dosé à 20mg).

. Les posologies sont adaptées dans l'ensemble,
. Ancienneté imprécise dans 9 observations,
. Pas de traitements injustifiés,
. Observance stricte à l'exception d'un cas,
. Surveillance régulière sauf pour deux malades,
. Pas d'autoprescription,
. Pronostic vital mis en jeu à deux reprises,
. 1 seul décès.

- Les effets secondaires observés varient en fonction du type de diurétique mais contrairement aux idées reçues ces produits n'entraînent pas obligatoirement d'hypokaliémie. Nous avons observé :

. 20 cas de troubles hydro-électrolytiques compliqués à 3 reprises d'une insuffisance rénale fonctionnelle :

- 9 cas d'hypkaliémie (parmi lesquels 1 patient est décédé avec une kaliémie à 2,7 mEq/l),
- 7 cas d'hyponatrémie,
- 4 cas d'hypoerkaliémie parmi lesquels une observation d'acidose métabolique associée.

. Dans 6 cas nous avons observé une déshydratation avec ses signes cliniques habituels,

. Des troubles digestifs associant nausées, diarrhées anorexie, vomissements, amaigrissement, douleurs abdominales ou épigastralgies ont été observés dans 7 cas,

. 3 cas d'hypotension orthostatique,

. 2 syndrômes confusionnels,

. 1 cas associant céphalées et vertiges,

. 1 cas associant dysarthrie somnolence et acouphènes.

- Les diurétiques sont des produits efficaces dans le traitement des malades cardio-vasculaires ; les dangers de leurs effets secondaires sont la rançon de leur efficacité et peuvent être évités au prix de quelques précautions cliniques élèmentaires (pesée régulière des patients) et de contrôles biologiques simples (ionogramme sanguins et urinaires), tout particulièrement chez le vieillard qui présente physiologiquement une réduction de ses capacités fonctionnelles rénales (22). Les accidents des diurétiques chez le sujet âgé ont une expression quasi monomorphe : dans 87 % des cas (2à cas sur 23), il s'agit de troubles hydro-électrolytiques :

. L'hypokalièmie (39,1 % soit 9 obs./23) est par sa fréquence et par sa gravité potentielle la première complication des traitements diurétiques. Elle est essentiellement le fait du Furosémide et des Thiazidiques. Sa traduction clinique est bien souvent discrète, réduite à une simple asthénie et l'ionogramme sanguin n'est qu'un reflet imparfait du pool intra-cellulaire potassique. Chez le sujet digitalisé l'hypokaliémie potentialise l'effet arythmogène du tonicardiaque ; on connaît le risque de troubles rythmiques ventriculaires à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde (30). L'hypokaliémie sera prévenue par une surveillance

étroite du ionogramme sanguin (notamment chez le diabètique et l'insuffisant rénal) et un régime alimentaire riche en apports potassiques.

. L'hyponatrémie (30,04 % soit 7 obs. / 23) peut se rencontrer avec tout type de diurétique ; elle est favorisée par un régime hyposodé associé. Selon les cas il s'agira d'une hyponatrémie de déplétion ou de dilution. Les symptomatologie varie depuis la simple asthénie au grand tableau de déshydratation mais sans corrélation avec le degré de l'hyponatrémie chiffrée sur le ionogramme sanguin (30).

. L'hyperkaliémie (17,4 ù soit 4 obs./23) est beaucoup plus grave que l'hypokaliémie puisque l'arrêt circulatoire est à redouter à partir de 6,5 mEq/l. Ce type d'effet secondaire est décrit dans la littérature avec la spironolactone aussi bien qu'avec le Triamtérène ou l'Amiloride (22).

. Nous n'avons pas recensé d'hypernatrémies.

TABLEAU 16 — II DIURETIQUES SEULS

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
F - 72 85 ans	Pneumopathie Troubles métaboliques	16 J.	LASILIX (Furosémide) IM	½ amp	15 J.	2	-	S	+	+	S3B3	Hypokaliémie (2,7 mEq/l)	Décès
F - 73 80 ans	OAP	36 J.	LASILIX (Furosémide) DIGOXINE (Digoxine)	½ ½	? ?	2 2	- -	S S	+ +	-	S3B2	Hypokaliémie (119 mEq/l)	Fav. Dom.
F - 74 80 ans	Malaises itératifs	4 J.	LASILIX (Furosémide) DIGOXINE (Digoxine)	1 ½	? ?	2 2	- -	S S	+ +	-	S2B2	Hypotension orthostatique (C13 → D10) Anorexie	Fav. (Centre Psy)
H - 75 78 ans	Arythmie extra-systol, (Pace-Maker)	5 J.	ALDACTAZINE (Altizide + spironolactone) DIGOXINE (Digoxine) RISORDAN 20	1 1 3	? 6 m 6 m	2 2 2	- - -	S S S	+ + +	-	S3B2	Confusion Hypokaliémie (2,8 mEq/l)	Fav. Dom.
H - 76 89 ans	AVC	20 J.	ALDACTAZINE (Altizide + spironolactone)	1	2 ans	2	-	S	?	-	S3B2	Déshydratation hyperkaliémie (6 mEq/l)	Fav. (Hospice)
F - 77 90 ans	Diabétique Malaises répétés, fract. du nez	9 J.	ALDACTAZINE (Altizide + spironolactone)	1	?	2	-	S	+	-	S3B2	Hypokaliémie (1,7 mEq/l)	Fav. Dom.

TABLEAU 17 — DIURETIQUES SEULS (suite)

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMPM.	Nature et ex. complément.	EVOLUTIO
F - 78 78 ans	Diabète HTA Hyperthermie	97 J.	ALDACTAZINE (Altizide + spironolactone)	1	6 m	2	-	S	+	-	S3B2	Tr. de consci. Déshydratation Hyponatrémie (127 mEq/l)	Fav. (Maison de repos
H - 79 77 ans	Angor TAP	1 J.	ALDACTAZINE (Altizide + spironolactone)	1	?	2	-	S	+	-	S2B2	Hypokaliémie (2,9 mEq/l)	Fav. Dom.
F - 80 85 ans	Troubles métaboliques	7 J.	ALDACTAZINE (Altizide + spironolactone)	1	2 ans	2	-	S	+	-	S2B2	Insuf. rén. fct Hyperkaliémie ([,< mEq/l) Acidose métabo.	Fav. (Hospice
F - 81 77 ans	Précordialgies	17 J.	ALDACTAZINE (Altizide + spironolactone)	1	2 m	2	-	S	+	-	S2B2	Déshydratation EC Hypokaliémie (2,8 mEq/l)	Fav. Dom.
F - 82 83 ans	Hyperthermie Tachyarythmie HTA à 25/11	14 J.	ALDACTAZINE (Altizide + psironolactone) DIGOXINE (Digoxine) CATAPRESSAN	1 ½ 2	? ? ?	2 2 2	- - -	? ? ?	? ? ?	-	S2B2	Déshydratation globale	Fav. Dom.
F - 83 90 ans	Troubles digestifs	46 J.	ALDACTAZINE (Altizide + psironolactone) DIGOXINE	1 1	6 m 6 m	2 2	- -	S S	+ +	-	S2B2	Nausées-diar. Hypokaliémie (2,6 mEq/l)	Fav. Dom.

TABLEAU 18 — DIURETIQUES SEULS (suite)

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
F - 84 74 ans	Dyspnée Oedèmes MI	8 J.	MODURETIC (Amiloride + hydrochlorothiazide)	1	?	2	-	S	+	-	S3B2	Insuf.rén.fnct. Hyperkaliémie (5,9 mEq/l)	Fav. Dom.
F - 85 93 ans	Poussée d'IC	13 J.	CYCLOTERIAM (Triamtérène + cyclothiazide)	1	?	2	-	S	+	-	S2B3	Asthénie anoréx. Hyponatrémie (114 mEq/l)	Fav. Dom.
F - 86 84 ans	Décompensation cardiaque (IC + HTA)	13 J.	ALDACTONE (Spironolactone) DIGOXINE	4 1	3 sem 3 sem	3 3	- -	S S	+ +	-	S2B2	Anorexie Vomissements Déshydratation +++ Insuf.rén.fnct.	Fav. Dom.
F - 87 78 ans	Tachyarythmie Masse flanc G	8 J.	PHANURANE (Canrénone)	1	4 m	2	-	S	+	-	S3B2	Hyperkaliémie (6 mEq/l)	Fav. Dom.
H - 88 61 ans	Bilan de diabète	9 J.	PHANURANE (Canrénone) CATAPRESSAN HYGROTON DAONIL	1 2 1 3	? ? ? ?	2 2 2 2	- - - -	S S S S	+ + + +	-	S2B2	Amaigrissement Céphalées, vertiges, asthénie, anorexie Hypokaliémie (3 mEq/l)	Fav. Dom.

TABLEAU 19

12 DIURETIQUES ASSOCIES

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
H -89 81 ans	Fracture du col du fém.	30 J.	LASILIX (Furosémide) ALDACTAZINE (Altizide + spironolactone)	1/0 0/1	6 m 6 m	2 2	- -	S S	+ +	+ +	S3B3 S3B3	Hyponatrémie (129 mEq/l)	Fav. Dom.
F - 90 47 ans	Baisse de l'état général	7 J.	LASILIX (Furosémide) ROHYPNOL (Flunitrazépam) LUDIOMIL (Maprotiline) TIAPRIDAL (Tiapride) TEMESTA 2,5 (Lorazépam)	1 1 1 3 2	2 m 2 m 10 J. 1 an 1 an	? 2 2 2 2	- - - - -	S S S S S	+ + + + +	-	S3B2 S2B1	Hypotension orthostatique (C14 → D10,5) Hyponatrémie (132 mEq/l) Hypokaliémie (2 mEq/l) Dysarthrie Somnolence Acouphène	Fav. Dom.
F - 91 81 ans	Mauvais état général	24 J.	LASILIX (Furosémide) ALDACTONE (Spironolactone) DIGOXINE (Digoxine)	1 1 1	? ? ?	2 2 2	- - -	S S S	+ + +	-	S3B2	Déshydratation Hyponatrémie (112 mEq/l)	Fav. (Centre Psy)
F - 92 81 ans	Synd. doul. épigastrique	24 J.	LASILIX (Furosémide) ALDACTONE (Spironolactone) LANGORAN 20 TAGAMET	1/0 0/1 3 4	? ? ? ?	2 2 2 2	- - - -	S S S S	+ + + +	-	S2B2 S2B1	Vomissements Douleurs abdo. Hyponatrémie (120 mEq/l)	Fav. Dom.
H - 93 70 ans	Malaise	11 J.	LASILIX (Furosémide) SOTALEX DIGOXINE (5J/7.) GARDENAL 0,10	1 1 1 1	10 J. 10 J. 10 J. 1 m	2 2 2 2	- - - -	S S S S	+ + + +	-	S2B2 S2B2	Hypotension orthostatique (C16 → D10,5)	Fav. Dom.

TABLEAU 20 DIURETIQUES ASSOCIES (suite)

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
H - 94 76 ans	Sub OAP Précordial-	7 J.	LASILIX (Furosémide) DIGOXINE (Digoxine)	1 1	? ?	2 2	- -	S S	+ +	-	S2B2	Epigastralgies Hypokaliémie (2,7 mEq/l) ESV Digoxinémie (=2,20 mg/ml)	Fav. Dom.

D - CORTICOIDES, ANALGESIQUES, ANTI-INFLAMMATOIRES ET APPARENTES : 22 obs. (soit 15,5 % du total).

. CORTICOIDES : 5 observations (Tableau n° 21).

a) Résultats :

- 3 femmes, 2 hommes,
- Age moyen : 82,4 ans,
- Durée moyenne de séjour : 29,8 jours,
- La Prednisone (CORTANCYL*) a été mise en cause 3 fois et la Prednisolone (SOLUPRED*) 2 fois :
  - . Forte imputabilité,
  - . Posologie un peu excessive dans l'obs. F99,
  - . Ancienneté inconnue dans une observation,
  - . Traitements justifiés,
  - . Observance stricte, pas d'autoprescription,
  - . Surveillance incorrecte dans une observation,
  - . Pronostic vital mis en jeu une fois avec 1 décès

b) Commentaires :

Nous avons observé 5 types différents d'effets indésirables dans nos observations :

- Sous Prednisone :
  - . Une insuffisance surrénalienne secondaire à la prise de 10 mg de prednisone, d'évolution fatale,
  - . Un tassement vertébral ostéoporotique,
  - . Des troubles digestifs banaux (anorexie, nausées),

- Sous Prednisolone :
  - . Un cas de rétention hydrosodée avec hypokaliémie et hyponatrémie nettes chez une cancéreuse enmauvais état général.
  - . Un hypercorticisme iatrogène chez une patiente traitée au long cours pour une périartérite noueuse.

La prescription des corticoïdes chez le sujet âgé doit être réservée à des indications précises, la surveillance régoureuse du traitement devrait permettre de limiter l'apparition de leurs complications (32).

TABLEAU 21

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
H - 95 81 ans	Trbles diges. Mauvais état général (Asthme)	5 J.	CORTANCYL (Prednisone) à 5 mg	2	2 m	2	-	S	+	+	S3B3	Insf. cortico-surrénalienne post arrêt du traitement	Décès
H - 96 83 ans	Lombalgie aiguë	56 J.	CORTANCYL (Prednisone) à 5 mg	2	2 m	?	-	S	-	-	S3B3	Tassement vert. Ostéoporotique	Fav. Dom.
F - 97 91 ans	Trbles diges.	15 J.	CORTANCYL (Prednisone) à 5 mg	1	?	2	-	S	+	-	S3B2	Anorexie Nausées	Fav. Dom.
F - 98 76 ans	Baisse de l'état géné. (cancer sein)	51 J.	SOLUPRED (Prednisolone) à 5 mg	5	9 m	2	-	S	+	-	S3B3	Rétention hydro sodée Hypokaliémie à 2,7 mEq/l Hyponatrémie à 119 mEq/l	Fav. Dom.
F - 99 81 ans	Baisse de l'état géné. (périartérite noueuse)	51 J.	SOLUPRED (Prednisolone)	8 c	1 m	2	-	S	+	-	S3B3	Hypercorticisme iatrogène	Fav. (Maison de repos)

. ANALGESIQUES : 10 obs. (Tableaux n° 22 et 23).

a) Résultats :

- 4 femmes, 6 hommes,
- Age moyen : 68,3 ans,
- Durée moyenne de séjour : 14,8 jours,

b) Commentaires :

- Le médicament en cause dans 9 observations (employé seul ou en association) est l'acide acétylsalicylique (ASPIRINE 0,50*, ASPEGIC*, ASPRO).

. Imputabilité maximale,
. Posologie excessive dans une observation (H106) (10 sachets d'ASPEGIC 500* absorbés en 24 heures par un patient aux antécédents cirrhotiques),
. Ancienneté inconnue dans 3 observations,
. Traitement injustifié à 7 reprises,
. Observance stricte seulement pour 1/3 des patients !
. Autoprescription dans 8 cas !
. Surveillance médicale quasi inexistante,
. Pronostic mis en jeu à trois reprises,
. 1 décès.

L'effet secondaire le plus souvent observé est la survenue d'hémorragie digestive : 7 fois. On sait que l'aspirine est responsable de près de la moitié des hémorragies digestives iatrogènes (1,21,51). Des lésions de gastrite hémorragique ont entraîné une hématèmèse dans 6 observations ; une hématèmèse et un méléna dans la septième. Nous avons relevé dans l'observation H102 que cet accident hémorragique survenait chez un patient ulcéreux connu (autoprescription d'ASPIRINE 0,50). Dans les observations F104 et F107 concernant des patients porteurs de hernie hiatale, la prise de salicylés était également contre indiquée, de même que pour les patients éthyliques connus F105 et H106.

L'observation F107 nous permet de rappeler l'antagonisme classique de l'Aspirine et de l'Indométacine (INDOCID*) lorsqu'ils sont associés dans une prescription ; de manière générale il y a antagonisme entre les Salicylés et tous les Anti-inflammatoires.
On connaît le risque de potentialisation d'ulcérations digestives lors de l'association aspirine-corticoïdes (1,4) comme en témoigne l'observation H100 : le patient, traité pour une maladie de Kahler, absorbait quotidiennement 3 grammes d'ASPIRINE 0,50 et reçevait depuis une semaine deux injections quotidiennes de SOLUDECADRON* IM à 4 mg : il est décédé.

- La dixième observation met en cause la glafénine (GLIFANAN*) de prescription tout à fait contre indiquée chez ce patient ayant déjà présenté une réaction toxo-allergique à ce médicament (de type choc anaphylactique). L'évolution a été heureusement favorable.

TABLEAU 22

MALADES			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
H - 100 74 ans	Kahler BPN sur asthme	19 J.	ASPIRINE 0,50 (Ac. acétysalicylique)	6	1 sem	3	-	S	?	+	S3B3	Hémorragie digestive haute	Décès
			SOLUDECADRON (IM) 4mg	2	1 m ½	2	-	S	+		S2B3		
H - 101 89 ans	Epistaxis	11 J.	ASPIRINE 0,50 (Ac. acétylsalicylique)	6	7 J.	3	+			-	S3B3	Epistaxis abondante	Fav. Dom.
H - 102 39 ans	Hémorragie digestive (ulcère connu)	5 J.	ASPIRINE 0,50 (Ac. acétylsalicylique)	2	2 J.	3	+			-	S3B3	Hémorragie digestive haute	Fav. Dom.
H - 103 75 ans	Pâleur Dyspnée	23 J.	ASPIRINE 0,50 (Ac. acétylsalicylique)	2	x m	2	+			-	S3B3	Anémie aiguë GR = 2 089 000 Hb = 5,3 g/l	Fav. Dom.
F - 104 72 ans	Hémorragie digestive (hernie hiatale)	4 J.	ASPIRINE 0,50 (Ac. acétylsalicylique)	2	7 J.	3	+			-	S3B3	Hématémèse	Fav. Dom.
F - 105 74 ans	Hémorragie digestive (éthylisme)	30 J.	ASPIRINE 0,50 (Ac. acétylsalicylique)	4	?	3	-	S	?	-	S3B3	Hématémèse	Fav. Dom.
H - 106 45 ans	Cirrhose décompensée	21 J.	ASPEGIC (Acétylsalicylate de lysine) sachets dosés à 500 mg	10	?	3	+			+	S3B3	Hématémèse grave	Fav. (Maison de repos)

TABLEAU 23 — ANALGESIQUES (suite)

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
F - 107 80 ans	Hémorragie digestive (Hernie hiatale)	8 J.	ASPEGIC (Acétylsalicylate de lysine)	3	?	?	+			-	S3B3	Hématémèse	Fav. Dom.
			INDOCID 100 (indométacine) suppositoire	2	?	?	-	S	?		S3B2		
			PREVISCAN (Fluindione)	½	?	?	-	S	?				
F - 108 79 ans	Baisse de l'état géné. épanchement pleural	26 J.	ASPRO (Ac. acétylsalicylique)	5	8 J.	3	+			-	S3B3	Hémorragie diges. haute et basse Anémie sévère (Hb = 6 g/l)	Fav. Dom.
H - 109 56 ans	Choc (ATCD de choc anaphylactique identique il y a six mois)	1 J.	GLIFANAN (Glafénine)	2	10 m	3	+			+	S3B3	Choc anaphylactique	Fav. Dom.

. ANTI-INFLAMMATOIRES ET APPARENTES : 7 obs. (Tableau n° 24).

a) Résultats :

- 2 femmes, 5 hommes,
- Age moyen : 64 ans,
- Durée moyenne de séjour : 9 jours,
- Dans toutes ces observations :
  . Forte imputabilité,
  . Posologies adaptées,
  . Ancienneté imprécise dans un cas,
  . Traitement injustifié à 2 reprises,
  . Observance stricte,
  . Surveillance régulière dans tous les cas,
  . Pas d'autoprescription,
  . Pronostic vital mis en jeu dans un cas avec un décès.

b) Commentaires :

- Les médicaments responsables de 7 accidents sont :

. Le Piroxicam (FELDENE*) : 2 fois,
. Le Naproxène (NAPROSYNE*) : 1 fois,
. Le Diclofénac (VOLTARENE*) : 1 fois ; il avait été associé à de l'hydroxycobalamine dibenzide (VIBALGAN*),
. Le Fenbufène (CINOPAL*) : 1 fois ; en association avec de l'acénocoumarol (SINTROM*),
. La colchicine (COLCHIMAX) : 1 fois,
. L'hydroxycobalamine (HYDROXO 5000*) : 1 fois

- Les accidents présentés sont de 2 types :

. Troubles digestifs dans 5 cas :

1) 1 cas de diarrhée aiguë induite par la colchicine (sans vomissements ni douleurs abdominales associés). Cette manifestation est le premier signe bienconnu de surdosage de colchicine.

2) 4 cas de gastrite hémorragique aiguë responsable d'hématèmes graves. Dans l'observation F114 l'association de CINOPAL*

et de SINTROM* a vraisemblablement joué un rôle très néfaste (45).

. Réactions allergiques de type urticaire dans 2 cas : urticaire généraliséedans l'observation H116 (HYROVO 5000*) urticaire de la face dans l'observation H11 où le patient était traité par VOLTARENE* associé à VIBALGAN*.
Ce type d'effet indésirable est décrit pour les deux médicaments dans la littérature (33).

TABLEAU 24

15 ANTI-INFLAMMATOIRES ET APPARENTES

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
EXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
- 110 8 ans	Hématémèse	3 J.	NAPROSYNE (Naproxène)	3	1 m ½	3	-	S	+	-	S3B2	Hématémèse avec choc hypovolémique	Fav. Dom.
- 111 5 ans	Urticaire ?	6 J.	VOLTARENE (Diclofénac) sup. VIBALGAN (IM) (Hydroxycobalamine dibencozide) ALGONEVRITON	2 1 6	15 J. 15 J. 15 J.	2 2 2	- - -	S S S	+ + +	-	S2B2 S2B2	Urticaire de la face	Fav. Dom.
- 112 8 ans	Hématémèse	8 J.	FELDENE (Piroxicam)	3	1 m	2	-	S	+	+	S3B2	Hématémèse grave	Décès
- 113 3 ans	Hémorragie digestive	5 J.	FELDENE (Piroxicam)	4	3 sem	2	-	S	+	-	S3B2	Gastrite aiguë hémorragique	Fav. Dom.
- 114 0 ans	Hémorragie digestive hau.	14 J.	CINOPAL (Fenbufène) SINTROM (Acénocoumarol)	3 c ½	? ?	3 1	- -	S S	+ +	-	S3B2 S2B2	Hématémèse (potentialisation)	Fav. Dom.
- 115 5 ans	Troubles dig. (goutte)	8 J.	COLCHIMAX (Colchicine)	2	10 J.	2	-	S	+	-	S3B3	Diarrhée aiguë	Fav. Dom.
- 116 9 ans	Appel SAMU (Sciatique)	19 J.	HYDROXO 5000 IM (Hydroxycobalamine)	1	1 J.	1	-	S	+	-	S3B3	Urticaire généralisée	Fav. Dom.

E - ANTICOAGULANTS

Ils ont été responsables de 11 accidents (soit 7,7 % du total).

. ANTIVITAMINES K : 10 observations (Tableaux n° 25 et 26).

a) Résultats :

- 4 femmes, 6 hommes,
- Age moyen : 72,1 ans,
- Durée moyenne de séjour : 12,5 jours,
- L'Acénocoumarol (SINTROM*) est un dérivé coumarinique mis en cause dans 7 observations ;

Le Fluindione (PREVISCAN*) est un dérivé de l'indadione impliqué dans les 3 autres cas ;

Nous avons observé pour l'un et l'autre :

. Une forte imputabilité (notamment pour le PREVISCAN*)
. Des posologies respectées,
. Ancienneté imprécise dans 4 observations,
. Un seul traitement injustifié, plusieurs traitements "indispensables",
. Observance stricte dans tous les cas, pas d'autoprescription,
. Pronostic vital mis en jeu à 3 reprises avecc 3 décès ce qui est un chiffre important d'évolution défavorable compte-tenu des 10 obs. en cause.

b) Commentaires :

- Les antivitamines K (A.V.K) sont des produits de synthèse prescrits couramment dans les traitements préventifs à long terme des thromboses veineuses et des accidents thrombo-embolique (30). L'importance et le danger des effets secondaires (en particulier hémorragiques) dus à l'utilisation des A.V.K (seuls ou associés à certaines thérapeutiques dont on sait le risque d'interférences médicamenteuses), doit inciter à la plus grande prudence de prescription assortie du contrôle rigoureux d'une hypoprothrombinémie

satisfaisante (40).

- Les accidents attribués aux A.V. K dans notre étude ont été :

. 7 fois des effondrements du taux de prothrombine, les valeurs étant comprises entre 14 et 21 %. Le patient de l'obs. H122 est décédé dans les suites.

. 4 fois des hémorragies extériorisées (sous-conjonctivale, hémorragie incoercible de la lèvre, d'une escarre, épistaxis).

. 3 fois des hémorragies digestives (1 hématémèse responsable d'un décès, 2 mélénas). On remarque dans les obs. H119 et F123 des anémies assez sévères constatées dès le bilan biologique d'entrée.

. 1 hémorragie cérébro-méningée avec décès.

- L'utilisation des A.V.K chez le vieillard est conseillée par la plupart des auteurs comme le souligne B. TAVERNIER dans sa thèse (42,51).

. Sur le plan métabolique le dégradation et l'élimination hépatico-rénale des A.V.K sont notablement ralenties , d'où les difficultés de surveillance thérapeutique et le sevrage.

. Chez le vieillard polymédicamenté le risque d'interférences médicamenteuses est plus grand (4).

. La sensibilité aux A.V.K croît avec l'âge et s'accentue volontiers lors d'une alimentation carençée en vitamine K (13).

. Les lésions hémorragiques latentes, sont fréquentes et la fragilité vasculaire de la sénescence accentue le danger hémorragique potentiel (30).

"Actuellement il est admis que les traitements au long cours par les A.V.K présentent généralement un risque thérapeutique supérieur au bénéfice espéréet sont généralement contre indiqués chez le vieillard" (51).

HEPARINATE DE CALCIUM (CALCIPARINE*) : 1 observation.

Nous avons observé une hématurie grave sous CALCIPARINE* avec une posologie pourtant adaptée au sujet mais d'administration réçente (H127). L'évolution a été favorable.

Il faut garder à l'esprit que ces hématuries peuvent témoigner de lésions sous-jaçentes bénignes (adénome prostatique, lithiase urinaire) ou malignes (50).

La survenue d'un tel accident constitue un signe d'alarme qui impose un réajustement des doses.

On constate que l'héparine peut être considérée comme ayant des effets secondaires peu toxiques si l'on en juge par la fréquence de sa prescription : elle serait donc un anticoagulant de choix pour le vieillard.

TABLEAU 25

16 ANTICOAGULANTS

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
F - 117 80 ans	Troubles de la coagulat. Confusion	26 J.	SINTROM (Acénocoumarol)	3/4	1 m	1	-	S	+	-	S3B3	Hématomes +++ Hémorragies sous conjonct. TP incoagulable	Fav. Dom.
H - 118 67 ans	Pneumopathie (nécrose myocardite ancienne)	17 J.	SINTROM (Acénocoumarol)	1	4 m	2	-	S	+	-	S3B3	TP à 18 %	Fav. Dom.
H - 119 80 ans	Syndrome hémorragique	10 J.	SINTROM (Acénocoumarol)	1	3 sem	2	-	S	+	-	S3B3	Hématomes dif. Méléna, anémie sévère GR = 1 920 000 Hb = 6,2 g/l	Fav. Dom.
F - 120 84 ans	Vomissements Fract. col fémur (Angor)	17 J.	SINTROM (Acénocoumarol) LUDIOMIL (Maprotiline) ALDACTAZINE (Altizide et spironolactone)	3/4	?	3	-	S	?	+	S3B3	Hématémèse TP à 16 %	Décès
H - 121 54 ans	Hémorragie (nécrose myocardique)	1 J.	SINTROM (Acénocoumarol)	1	3 m	1	-	S	+	-	S2B3	Hémorragie incoercible de la lèvre	Fav. Dom.
H - 122	Hypertherm. à 39°2 dés. métaboli.	3 J.	SINTROM (Acénocoumarol)	3/4	?	2	-	S	+	+	S2B2	TP à 15 %	Décès

TABLEAU 26 — ANTICOAGULANTS (suite)

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
F - 123 61 ans	Méléna (prothèse valvulaire)	26 J.	SINTROM (Acénocoumarol)	1	6 m	1	-	S	+	-	S1B2	Méléna anémie GR = 3 100 000 Hb = 9,5 g/l	Fav. Dom.
H - 124 79 ans	Fracture du bassin	9 J.	PREVISCAN (Fluindione)	3/4	3 m	1	-	S	+	-	S3B3	Epistaxis TP = 14 %	Fav. Clinique
H - 125 72 ans	Coma	5 J.	PREVISCAN (Fluindione)	3/4	?	2	-	S	+	+	S3B3	Hémorragie méningée TP = 21 %	Décès
F - 126 82 ans	Hémorragie extériorisée (valve mitra.)	11 J.	PREVISCAN (Fluindione)	3/4	?	1	-	S	+	-	S3B3	Hémorragie (escarre) TP = 18 %	Fav. Dom.
H - 127 78 ans	IC globale (LLC)	11 J.	CALCIPARINE 0,3 (Héparinate de calcium)	2	3 J.	2	-	S	+	+	S2B2	Hématurie grave	Fav. Dom.

F - ANTIDIABETIQUES

Les hypoglycémiants oraux et l'Insuline ont été responsables de 6 accidents soit 4,3 % du total (Tableau n° 27).

a) Résultats :

- 6 femmes, pas d'hommes,
- Age moyen : 62,5 ans,
- Durée moyenne de séjour : 12,2 jours,
- Parmi ces médicaments mis en cause mais jugés "indispensables" :

. Le Gliclazide (DIAMICRON*) et le Glibenclazide (HEMIDAONIL*) sont deux hypoglycémiants oraux fréquemment prescrits chez le vieillard.

. 3 types d'Insulines différentes (NPH, ordinaire et Novolente).

- Dans l'ensemble :
  . Imputabilité maximale,
  . Posologies adaptées (on ne peut apprécier valablement les posologies des Insulines),
  . Ancienneté inconnue dans 1/3 des cas,
  . Traitements indispensables ou justifiés,
  . Pas d'autoprescription, observance stricte,
  . Surveillance régulière,
  . Pronostic vital mis en jeu à une reprise (avec évolution favorable).

b) Commentaires :

- L'effet secondaire observé dans tous les cas est l'accident hypoglycémiant dont on sait le gravité chez le vieillard et le risque de séquelles neurologiques (2). Dans l'observation F128 la valeur de la glycémie (à 0,22 g/l) pouvait faire craindre le pire. On connaît le plus grand risque d'hypoglycémie encouru avec les sulfamides hypoglycémiantsà très longue demi-vie et ceux dits "de deuxième génération" qui sont très actifs, notamment

chez le diabètique âgé particulièrement sensible aux hypoglycémiants oraux (2,51).

A l'âge extrême de la vie les hypoglycémiants oraux n'ont pas d'action efficace sur les complications dégénératives du diabète, ils n'interviennent qu'en diminuant le risque des complications aiguës évolutivessouvent dramatiques chez le vieillard. Aussi faudra-t-il bien peser les indications de ce traitement par voie orale, tolérer une discrète hyperglycémie sous régime adapté, et ne pas hésiter à utiliser l'Insuline en cas de profond déséquilibre chez un sujet aux fonctions hépatiques et rénales défaillantes (2).

- Il n'a pas été observé d'acidose lactique puisque aucun de nos patients n'était traité par des Biguanides.

TABLEAU 27

17 SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

INSULINES

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
EXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
- 128 7 ans	Coma	11 J.	HEMIDAONIL (Glibencazide) + régime trop sévère	1 ½	1 J.	1	-	S	+	+	S3B3	Coma brutal avec aphasie Hypoglycémie sévère (0,22g/l)	Fav. Dom.
- 129 2 ans	Bilan de chutes	4 J.	DIAMICRON (Gliclazide)	2	6 m	1	-	S	+	-	S3B3	Hypoglycémie (0,47 g/l)	Fav. Dom.
- 130 1 ans	Malaise	24 J.	DIAMICRON (Gliclazide) + arrêt de l'alimentation	2	?	2	-	S	+	-	S3B3	Hypoglycémie (0,40 g/l)	Fav. Dom.
- 131 2 ans	Bilan de malaises	4 J.	INSULINE NPH (Endopancrine protamine cristallisée)	28 U 23 U	3 m	1	-	S	+	-	S3B3	Malaise hypogly. (0,34 g/l)	Fav. Dom.
- 132 6 ans	Malaise (sortie SAMU)	3 J.	INSULINE ORDINAIRE	10 U	?	1	-	S	+	-	S3B3	Hypoglycémie (0,45 g/l)	Fav. Dom.
- 133 7 ans	Bilan de diabète	27 J.	INSULINE NOVOLENTE	28 U	15 J.	1	-	S	+	-	S3B3	Confusion Amnésie, agita. Ins. rén. Fnct. Hypoglycémie (0,44 g/l)	Fav. Dom.

G - THERAPEUTIQUES DIVERSES

Ce chapitre regroupe 5 observations (Tableau n° 28) soit 3,5 % du total.

a) Résultats :

- 5 femmes, pas d'hommes,
- Age moyen : 50,8 ans,
- Durée moyenne de séjour : 3,8 jours (la chiffre le plus bas observé).

- Dans l'ensemble :
  - . Imputabilité assez forte,
  - . Posologies adaptées,
  - . Ancienneté insonnue dans un cas,
  - . 1 traitement injustifié,
  - . Pas d'autoprescription, observante stricte,
  - . Surveillance non régulière dans 4 observations sur 5,
  - . Pronostic vital mis en jeu à une reprise (avec évolution favorable).
  - . 1 décès.

b) Commentaires :

- 2 accidents sont rapportés à des médicaments du tube digestif :

. La Cimétidine (TAGAMET*) est mise en cause chez une patiente hospitalisée pour des malaises lipothymiques. Elle présentait une très franche anorexie avec des nausées depuis le début du traitement.

. Le Phosphate d'Aluminium (PHOSPHALUGEL*) a été tenu pour responsable d'une occlusion de l'intestin grêle (sur terrain de constipation imputable aux sels d'aluminium). L'évolution a été défavorable.

. La Terbutaline (BRICANYL*) est un anti-asthmatique

Bêta-2-stimulant impliqué dans la survenue d'une défaillance cardiaque globale. Il semble que cette thérapeutique ait été prescrite à mauvais escient puisque l'insuffisance cardiaque était connue chez le patient et constituait une contre-indication au traitement (31).

- 2 accidents ont été mis en relation avec des produits à usage externe :

. Le Triclocarban (SEPTIVON*) est un antiseptique d'utilisation courante. On décrit peu d'accidents allergiques de type urticarien dans la littérature (33).

. Le Péroxyde de benzoyle (CUTACNYL 10*) est un anti-acnéique pouvant entraîner dans 1 à 50 % des cas une allergie vraie (urticaire généralisé dans notre observation) qui soit faire suspendre le traitement (33).

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
EXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
- 134 6 ans	Asthme Décompensation cardio-respi.	9 J.	BRICANYL (Terbutaline)	3	3 sem	2	-	S	?	+	S3B2	Défaillance cardiaque globale	Fav. Dom.
- 135 3 ans	Eruption persistante depuis 1 J.	2 J.	SEPTIVON (Triclocarban) applicationspar jour	2	1 J.	?	-	S	-	-	S3B1	Urticaire généralisée	Fav. Dom.
- 136 4 ans	Oedème de la face	2 J.	CUTACNYL 10 (Peroxyde de benzoyle) applications par jour	2	4 J.	2	-	S	?	-	S3B1	Allergie urticarienne	Fav. Dom.
- 137 8 ans	Bilan de malaises	8 J.	TAGAMET (Cimétidine)	2	3 sem	2	-	S	?	-	S2B2	Nausées Anorexie Lipothymies	Fav. Dom.
- 138 4 ans	Douleurs abdominales constipation	2 J.	PHOSPHALUGEL (Phosphate d'aluminium)	2	?	?	-	S	?	+	S2B1	Occlusion du grêle	Décès

H - ANTIBIOTIQUES

Ils ont été à l'origine de 4 accidents soit 2,8 % du total (Tableau n° 29).
C'est très peu compte-tenu de l'importance de leur utilisation

a) Résultats :

- 1 femme, 3 hommes,
- Age moyen : 68,3 ans,
- Durée moyenne de séjour : 16 jours,
- Parmi les médicaments :

. L'Amoxycilline (CLAMOXYL 500*) est une amino-pénicilline mise en cause 2 fois.

. La Spiramycine (ROVAMYCINE*) est un macrolide volontiers prescrit dans les affections ORL (cas de l'observation F141).

. L'association de Triméthoprime et Sulfamide (BACTRIM* FORTE) a été responsable de 2 types d'effets secondaires.

- Dans l'ensemble :
  . Forte imputabilité,
  . Posologies adaptées, traitements justifiés,
  . Ancienneté bien connue,
  . Pas d'autoprescription, observance stricte,
  . Absence de surveillance dans 2 observations sur 4,
  . Pronostic vital mis en jeu à une reprise (obs H140) avec évacuation par le SAMU de Lyon et hospitalisation de 3 semaines en milieu de soins intensifs,
  . Evolution favorable dans tous les cas.

b) Commentaires :

- Le CLAMOXYL* doit être prescrit avec précaution chez le sujet âgé. En effet 20 % des réactions allergiques le plus graves (aux

pénicillines en particulier) surviennent chez les sujets de plus de 65 ans ; ceci justifie la prudence d'emploi des Bêtalactamines chez les astmatiques ou lesbronchitiques chroniques et l'importance de la recherche d'un terrain atopique (36).

Parmi les 2 accidents dont le CLAMOXYL* est responsable (imputabilité maximale) :

. 1 rash urticarien toxo-allergique apparu au bout de 6 jours de traitement chez un homme de 72 ans traité pour pneumopathie virale.

. 1 syndrome de LYELL authentique et gravissime chez un Algérien de 52 ans traité depuis 4 jours pour une forte grippe. A son entrée aux Urgences il présentait une très impressionnante toxidermie bulleuse avec fièvre à 41° et collapsus cardio-vasculaire (H140).

- La ROVAMYCINE entraîne volontiers une intolérance digestive associant nausées, gastralgies, vomissements et diarrhée ; cette drogue ayant une élimination biliaireprédominante, le vieillard peut y être plus sensible si ses fonctions hépatiques sont altérées. Il convient de réduire les posologies et de surveiller les émonctoires hépatiques et rénaux si l'on veut diminuer le risque thérapeutique chez le sujet âgé (36).

- Le BACTRIM* a été responsable chez le même patient (H142) :
  . D'une réaction cutanée allergique intense et généralisée,
  . De troubles digestifs à type de diarrhée profuse.

MALADE			MEDICAMENT									EFFETS SECONDAIRES	
SEXE-AGE	MOTIF HOSP. TERRAIN	DUREE JOUR	SPECIALITE (DCI) TRAITEMENT ASSOCIE (DCI)	Pos.	Anc.	Ut.	AP	Obs.	SURV REG	PV	IMP.	Nature et ex. complément.	EVOLUTION
H - 139 72 ans	Pneumopathie virale	11 J.	CLAMOXYL 500 (Amoxylline) gelules	4	6 J.	2	-	S	-	-	S3B3	Rash cutané urticarien toxo-allergique	Fav. Dom.
H - 140 62 ans	Toxidermie bulleuse Fièvre à 41° Collapsus	21 J. évacué CHU	CLAMOXYL 500 (Amoxilline) gelules	4	8 J.	2	-	S	-	+	S3B3	Syndrome de Lyell	Evacuation Lyon Fav. Dom.
F - 141 72 ans	Otite purulente	8 J.	ROVAMYCINE (Spiramycine)	4	3 J.	2	-	S	+	-	S3B2	Nausées Anorexie Trbles du trans.	Fav. Dom.
H - 142 77 ans	Dermatose érythémato-squameuse	24 J.	BACTRIM FORTE (Sulfaméthoxazole et triméthoprime)	1	3 J.	2	-	S	+	-	S3B2	Diarrhée Urticaire généralisée intense	Fav. (Centre Psy)

3 CONCLUSIONS

Ces données mettent en évidence un certain nombre d'effets secondaires très connus et très courants relatifs à des médicaments largement utilisés par les praticiens de ville.

Le Tableau IV (voir page 114) donne la distribution des 142 observations d'accidents médicamenteux de notre étude en fonction des classes thérapeutiques concernées.

Les thérapeutiques le plus souvent en cause sont par ordre décroissant :

- Les Psychotropes, responsables de 36 accidents (25,4 % du total) dont 4 décès,

- Les thérapeutiques à visée cardiovasculaires, à l'origine de 35 accidents (24,6 % du total) dont 5 décès,

Ces deux classes thérapeutiques constituent à elles seules 50 % des cas.

- Les Diurétiques ont entraîné 23 accidents (16,2 % du total) dont 1 décès,

- Le groupe Corticoïdes-Analgésiques-Anti-inflammatoires est responsable de 22 accidents (15,5 % du total) dont 3 décès.

Les autres classes thérapeutiques réunies représentent les 26 autres accidents (soit 18,3% restants) dont 4 décès.

Ces constatations sont remarquablement proches de celles de la thèse de B. TAVERNIER (51) :

Psychotropes : 28 % du total,
Groupe digitalo-diurétique : 30 % du total,
Autres classes thérapeutiques : 42 % du total.

BLEAU IV

DISTRIBUTION DES 142 OBSERVATIONS PAR CLASSES THERAPEUTIQUES

ASSES THERAPEUTIQUES		NOMBRE D'OBS.	TOTAL PAR CLASSES (%)	CUMUL EN %
ROPES	Antidépresseurs	13		
	Neuroleptiques	10		
	Tranquillisants	7	36 (25,4 %)	25,4 %
	Antiépileptiques	4		
	Antiparkinsoniens	2		
UTIQUES	Digitaliques	16		
	Thérap. diverses	10	35 (24,6 %)	50 %
VASCULAIRE	Antihypertenseurs	9		
QUES		23	23 (16,2 %)	66,2 %
IDES		5		
IQUES		10	22 (15,5 %)	81,7 %
FLAMMATOIRES apparentés		7		
GULANTS	Antivitamines K	10	11 (7,7 %)	89,4 %
	Héparinate de calc.	1		
BETIQUES		6	6 (4,3 %)	93,7 %
UTIQUES DIVERSES		5	5 (3,5 %)	97,2 %
TIQUES		4	4 (2,8 %)	100 %
		142	142 (100 %)	

IV- DISCUSSION

Les données de bibliographiques en matière de iatrogénie médicamenteuse s'accordent à reconnaître que la FREQUENCE et la GRAVITE des effets indésirables des médicaments augmentent avec l'âge (7,9,22,25,51).

Ce problème reste d'actualité puisque :

- Le nombre de personnes âgées est en augmentation constante dans les pays dits "développés" ; entre 1959 et 1979 la proportion des personnes de plus de 65 ans s'est accrue en France de 45 % (51).

- Celles-ci à elles-seules consomment environ un tiers de l'ensemble des médicaments (50).

- Les accidents thérapeutiques sont environ 3 fois plus fréquents chez l'octogénaire que chez l'adulte d'âge moyen (20).

Nous avons tenté d'apprécier et de comparer les résultats de notre étude avec ceux d'autres thèses ou travaux.

1) FREQUENCE DES EFFETS SECONDAIRES MEDICAMENTEUX

A) FREQUENCE GLOBALE

Sur 5154 patients admis en hospitalisation au service Accueil-Porte pendant les 9 mois d'étude, 142 ont présenté un ou plusieurs accidents médicamenteux attribués aux effets inattendus ou toxiques des thérapeutiques, (soit 2,8 %) on peut estimer qu'environ 1 sujet sur 36 a été concerné par ce type de pathologie iatrogène.

En fait le nombre total des accidents observés s'élève à 253 comme le présente le Tableau V qui répartit les observations suivant le nombre d'accidents médicamenteux par patient (voir page 117).

- 76 d'entre eux ont présenté 1 seul accident,
- 34 d'entre eux ont présenté 2 accidents,
- 24 d'entre eux ont présenté 3 accidents,
- 5 d'entre eux ont présenté 4 accidents,
- 1 patient a présenté 5 accidents,
- 2 patients ont présenté 6 accidents.

Sur les 142 patients presque 1 sujet sur 2 présente des accidents multiples.

TABLEAU V

Répartition des observations suivant le nombre d'effets secondaires (ES) et le sexe

Un E.S.		2 E.S.		3 E.S.		4 E.S.		5 E.S.		6 E.S.	
H.	F.	H.	F.	H.	F.	H.	F.	H.	F.	H.	F.
	1.2.3	6									
	4.5.9		7.8								
10.14											
15.19	16.18		11								
	20.22	13			12						
24.27	26.30	21.25			17						
29.31			28	23							
36	37		34								
	49	39			32						
52.53			44		33						
57	60.61		46		35						
	63.64	47			41	38	40				
	65.66		54.55	42							
	67.68		56		43						
69		62			45						
	70.72		71		50	48					
	73		74		51						
79	77	75.76			58						
	82.87		81		59						
89			84.91								
93.95			97		78						
96.	99		108		80						
100.101		110	120		83						
102.103	104.105		123		85		86				
106	107	124			92						
109.111	112	125			98	94				88	90
113.	114		126								
115.116			128								
118.121		142			117						
122.127	129.130										
	131.132			119							
	134.135				137				133		
	136										
	138										
139											
140					141						
TOTAL 34	42	13	21	3	21	3	2		1	1	1
76		34		24		5		1		2	

Nous avons comparé ces chiffres avec ceux d'autres travaux :

- L'enquête rétrospective effectuée de 1974 à 1975 dans un service de gériatrie (7,9) à l'hôpital d'Ivry, portait sur 624 hospitalisés ; 63 accidents iatrogènes médicamenteux avaient été retenus soit 10 % des cas.

- L'enquête prospective réalisée par B. TAVERNIER (51) pendant 12 mois (1979-1980) avait constaté que 190 patients (sur 1164 hospitalisés en milieu gériatrique) ont présenté un ou plusieurs accidents attribués aux effets indésirables des médicaments (soit 16,3 % des cas) ; 1 sujet sur 6 était concerné par cette iatrogénie médicamenteuse, 1 sujet sur 9 avait présenté des accidents multiples. Mais l'auteur précise qu'à 146 reprises l'accident médicamenteux était totalement ou en partie responsable de l'hospitalisation (70 % des cas) et qu'à 64 reprises l'accident avait été lié à la prescription de thérapeutiques dans le service de gériatrie.

Ces pourcentages, 10 % et 16,3 %, sont supérieurs au nôtre. Le fait qu'ils aient été établis en milieu gériatrique "pur" explique vraisemblablement cette discordance avec notre chiffre de 2,8 %, qui se rapporte à une population d'hospitalisés tous âges et toutes pathologies confondus.

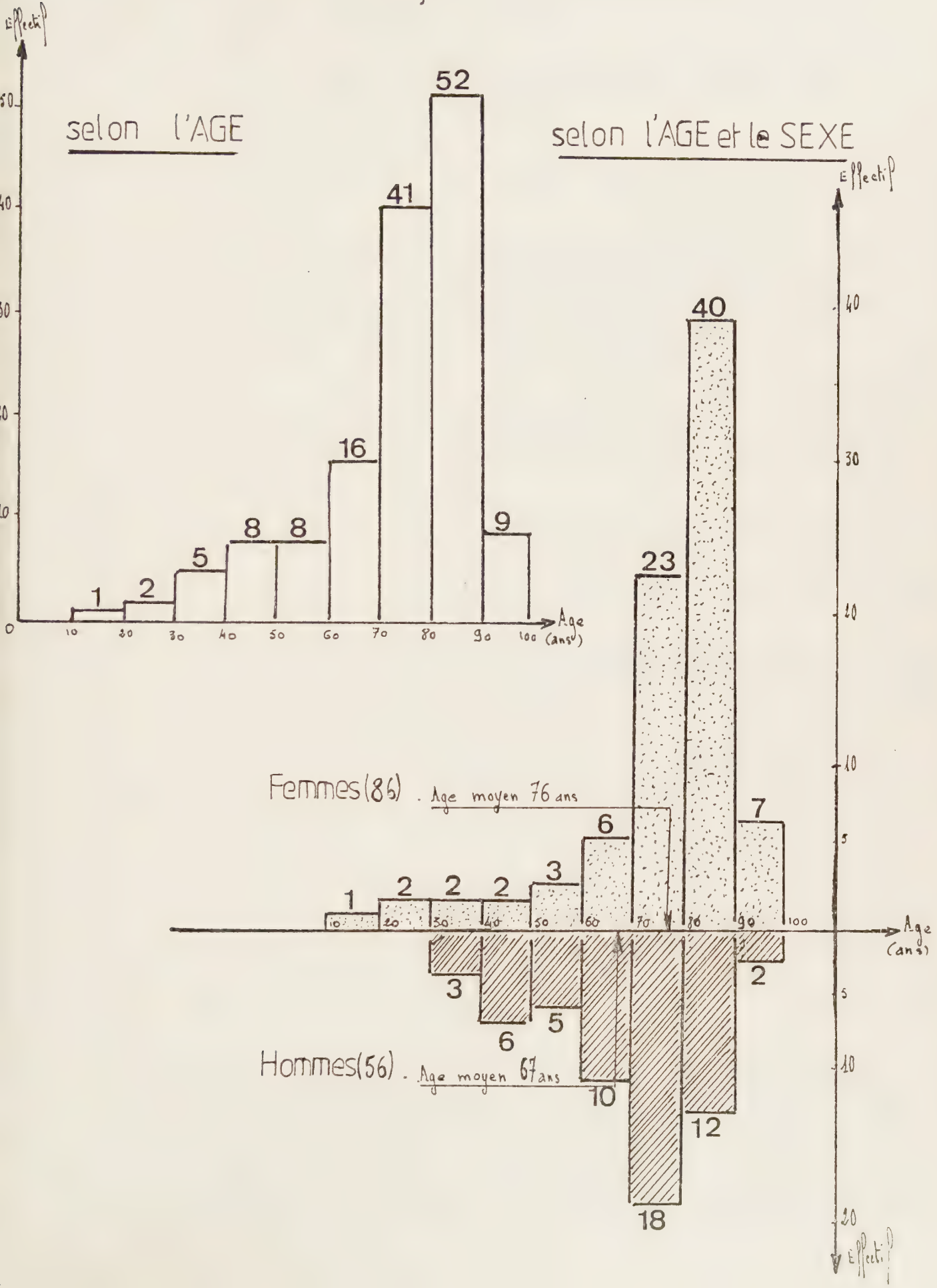
Nous rappelons que cette fréquence est très probablement sous-estimée par les difficultés de réalisation qui ont limité notre enquête en étant source d'erreurs par défaut, (cf précédemment : paragraphe 3, partie II, Châpitre III).

B) ROLE DE L'AGE ET DU SEXE

Les diagrammes I et II (voir page 119) illustrent l'incidence de survenue des effets secondaires en fonction de l'âge seul et de l'âge et du sexe.

Sur 142 observations :

Diagrammes I, II d'incidence des effets secondaires selon l'AGE, selon l'AGE et le SEXE



- 86 sont des femmes soit 61 % de l'effectif total (âge moyen : 76 ans),

- 56 sont des hommes soit 39 % de l'effectif total (âge moyen : 67 ans).

On constate :

- Une fréquence d'observations-femmes (61 %) plus importante que celle des hommes (39 %) avec un âge moyen supérieur (d'environ 10 ans) à celui des hommes ; ceci traduit peut-être la plus grande espérance de vie du sexe féminin.

- Avec la répartition des accidents médicamenteux par tranches d'âge de 10 ans, on observe :

  . Un taux très faible avant 50 ans quel que soit le sexe,

  . Une augmentation progressive : entre 30 et 90 ans chez les femmes,

  . Une augmentation progressive : entre 30 et 80 ans chez les hommes.

  . Un maximum d'observations aux âges extrêmes de la vie les plus probables, chez les hommes comme chez les femmes :

    40 femmes sur 86 sont âgées de 80 à 90 ans

    18 hommes sur 56 sont âgés de 70 à 80 ans

  . Un effondrement du nombre des observations après ces pics de fréquence :

    7 femmes entre 90 et 100 ans

    12 hommes entre 80 et 90 ans puis 2 hommes entre 90 et 100 ans

Donc, notre enquête concerne :

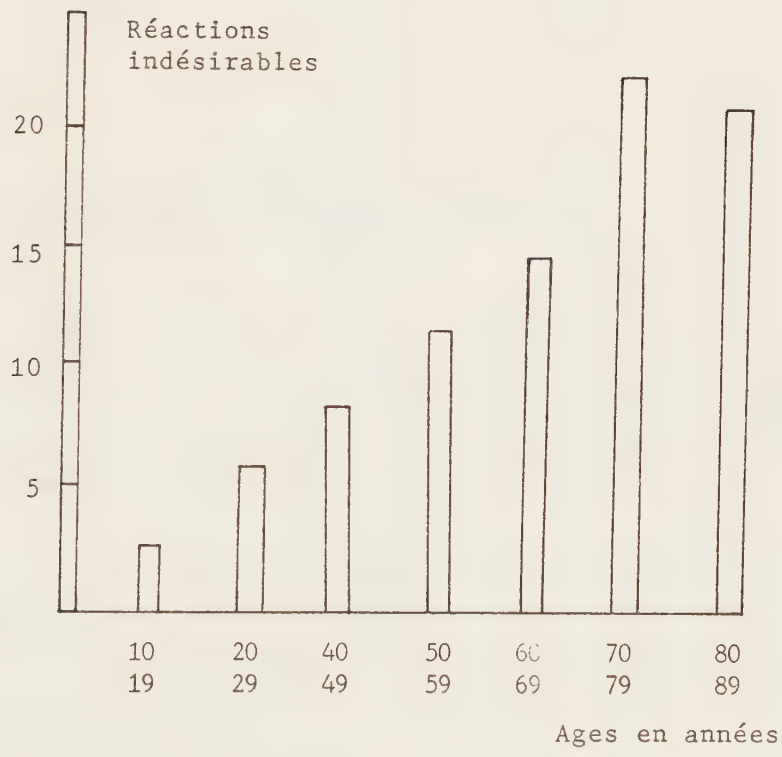
1) une population de plus de 65 ans, cible privilégiée des effets secondaires médicamenteux : depuis les travaux de HURWITZ (25,26) on sait qu'il existe un rapport certain entre la survenue des effets indésirables et l'âge des patients. Pour cet auteur le sujet âgé est exposé à des effets indésirables plus fréquents que

la population jeune, pour plusieurs raisons :

- La pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments ingérés sont profondément modifiées chez un organisme sénesçent,

- Il se crée une hypersensibilisation au cours de la vie avec des traitements antérieurs,

- Les personnes âgées consomment volontiers un grand nombre de médicaments en raison de polypathologies chroniques.



Graphique tiré des travaux de HURWITZ

Nous avons remarqué des résultats assez voisins des nôtres dans le travail de B. TAVERNIER (51) ; l'âge moyen était de 81,3 ans ; 149 femmes (70 % de l'effectif) avaient présenté un accident médicamenteux contre 63 hommes (30 % de l'effectif)

Certaines études épidémiologiques avançent que les effets indésirables des médicaments seraient 4 à 5 fois plus fréquents après 60 ans ; chez des personnes qui ont une pharmacocinétique fort modifiée la très grande majorité des accidents médicamenteux seraient dus à des prescriptions mal adaptées à l'âge, soit du fait du médecin soit du fait du patient (50).

2) Une population à dominante féminine, 86 femmes (61 % de l'effectif) et 56 hommes (39 % de l'effectif), ce qui fait admettre une prévalence féminine, retrouvée dans les travaux d'HURWITZ (25,26) et aussi dans l'étude de B. TAVERNIER (51).

Cette notion repose sans doute sur le fait que la population féminine consulte d'avantage le praticien, consomme plus de médicaments que les hommes en étant probablement plus scrupuleuse quant à l'observance (51).

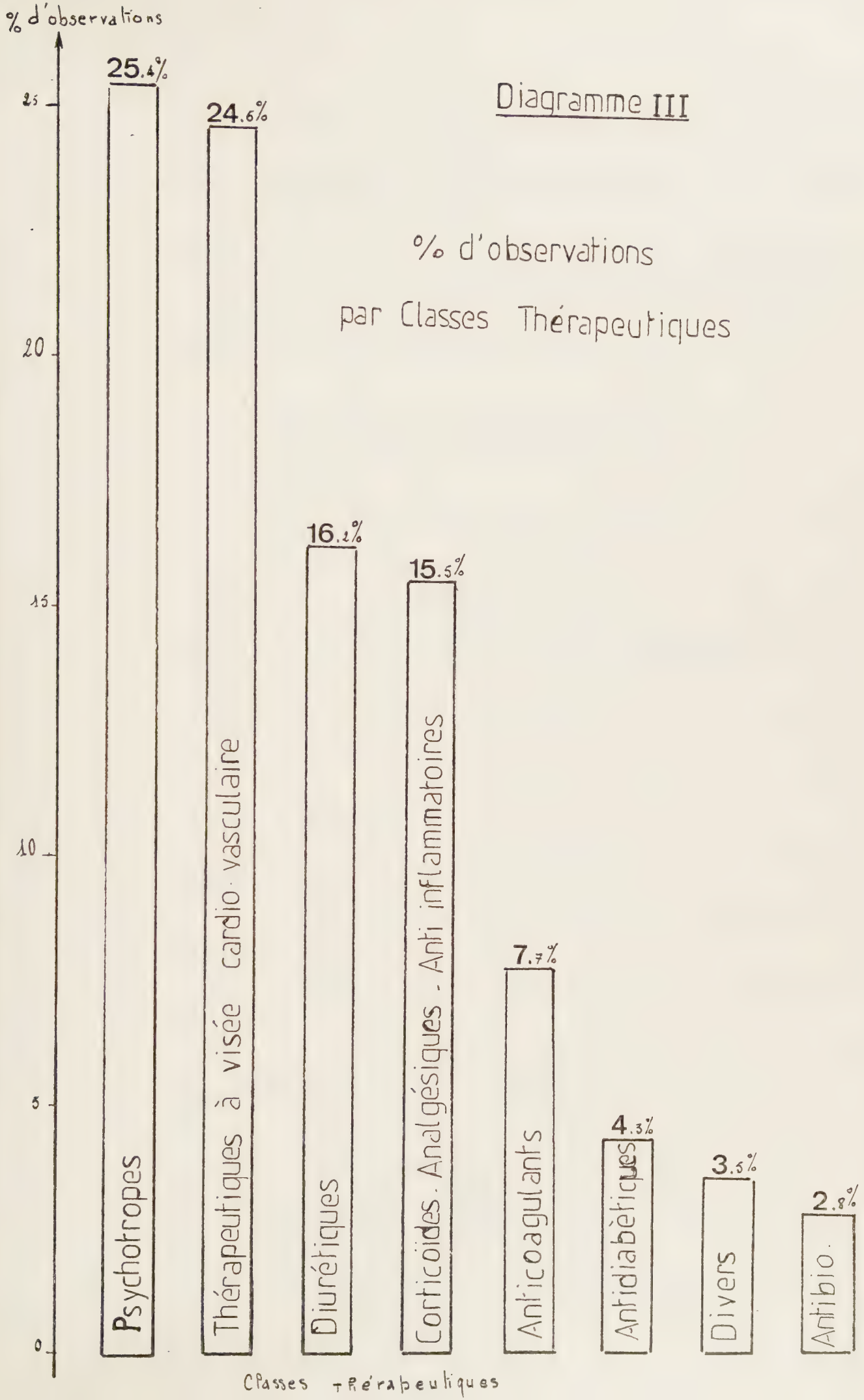
C) ROLE DES DIFFERENTES CLASSES THERAPEUTIQUES

Le diagramme III (voir page 123) est issu du tableau IV du Chapître "Discussion et commentaires par classes thérapeutiques", qui répartissait les observations par familles médicamenteuses. Ce diagramme indique que :

- 25 % des effets secondaires observés concernent les Psychotropes,
- 25 % environ concernent les Thérapeutiques à visée cardio-vasculaire,
- 32 % d'effets secondaires se répartissent équitablement entre, d'une part les Diurétiques, d'autre par l'ensemble Corticoïdes Analgésiques-Anti-inflammatoires et apparentés,
- 8 % concernent les Anticoagulants,
- le reste, soit 10 %, se distribue de façon équivalente

Diagramme III

% d'observations par Classes Thérapeutiques



- 8 % concernent les Anticoagulants,
- le reste, soit 10 %, se distribue de façon équivalente entre Antidiabètiques, Thérapeutiques diverses et Antibiotiques.

Cette distribution par classes médicamenteuses (plus de 75 % d'effets secondaires concernent Psychotropes + Thérapeutiques cardio-vasculaires + Diurétiques) était prévisible compte-tenu du nombre de personnes âgées de notre population :

71 femmes sur 86 ont plus de 70 ans,
32 hommes sur 56 ont plus de 70 ans,

et compte-tenu des pathologies qui sont habituelles à ces âges.

Dans l'ensemble les thérapeutiques utilisées sont plutôt "anciennes" et c'est un élément rassurant ; à des patients âgés il vaut mieux prescrire des produits aux effets secondaires bien connus (surtout lorsque leur diagnostic est difficile).

D'autres thèses ou travaux rejoignent nos conclusions et confirment la réalité de nos chiffres :

1) Pour B. TAVERNIER (51)

- Les Psychotropes ont été responsables de 59 accidents (28 % du total).
- Le groupe Digitalo-Diurétique est responsable de 64 accidents (30 %),

Toutes les autres classes médicamenteuses réunies représentent 89 accidents (soit les 42 % restants).

2) De nombreuses enquêtes (14) attestent que les drogues les plus utilisées chez les personnes âgées sont :

- Les Psychotropes,
- Les médications Cardio-vasculaires,
- Les Diurétiques et thérapeutiques de la sphère urogénitale,
- Les Antalgiques et les Anti-rhumatismaux,

- Les Anti-infectieux.

3) Les réçentes conclusions (13) d'un rapport du CREDES (Centre de Recherche d'Etudes et de Documentation en Economie de la Santé) exploitent les données de la consommation pharmaceutiques résultant d'une enquête nationale auprès des familles, sur la santé et les soins médicaux en 1980 (comparaison avec une enquête similaire en 1970). Elles indiquent :

1) Entre 1970 et 1980, la consommation par personne et par an est passée de 18 à 25 unités de ventes (ou conditionnements) ; la dépense correspondante a progressé de 10,4 % par an en moyenne,

2) La consommation a augmenté dans toutes les classes thérapeutiques ; elle a au moins doublé pour :

* Les thérapeutiques Cardio-vasculaires (notamment les vasodilatateurs coronariens, les antihypertenseurs, les anti-variqueux et antihémorroïdaires). Depuis 1970 les maladies cardio-vasculaires ont donc doublé le motif de consommation,

* Les Diurétiques (essentiellement les diurétiques à action antialdostèrone),

* Les thérapeutiques locales ophtalmologiques (traitements nouveaux de la cataracte et du glaucome) et gynécologiques (mycoses...).
Elle a progressé d'environ 50 % pour

* Les Antalgiques,
* Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens,
* Les Psychotropes,
* Les Antibiotiques,
* Les thérapeutiques des voies urinaires,
* Les Antidiabètiques,
* Les thérapeutiques stomatologiques

3) Elle a faiblement augmenté pour les sédatifs et

et antispasmodiques, les antihémorragiques, les antianèmiques, fortifiants et vitamines, thérapeutiques locales dermatologiques.

4) L'automédication à diminué, sous réserve des médicaments achetés sans ordonnance qui seraient plus ou moins omis dans les enquêtes.

5) Les omnipraticiens prescrivent 83,4 % des unités, viennent ensuite les pédiatres (2,1 %), les ophtalmologistes ou les gynécologues (1,7 %),les dermatologues,spécialistes ORL et les homéopathes (1,3 %). Une ordonnance d'omnipraticien comporte en moyenne 6 unités de vente correspondant à 4 produits différents et coûte 123 francs.

D) ROLE DES ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES

Les tableaux VI, VII, VIII, IX, X (résumés dans le diagramme IV) répartissent, en fonction du sexe des patients, le nombre des thérapeutiques associées et la nature de celles-ci.

- L'analyse met en exergue une forte proportion de patients n'étant pas soumis à plus de deux thérapeutiques :

Tableau VI : monothérapie : 81 observations — 32 hommes, 49 femmes

" VII : 2 thérapeutiques associées — 26 observations — 9 hommes, 17 femmes

" VIII : 3 thérapeutiques associées — 20 observations — 10 hommes, 10 femmes

" IX : 4 thérapeutiques associées — 12 observations — 4 hommes, 8 femmes

" X : 5 thérapeutiques associées

2 observations 1 homme
1 femme

6 thérapeutiques associées

1 observation 1 femme

* 57 % des patients sont sous monothérapie (quel que soit le sexe).

TABLEAU VI

81 OBSERVATIONS

1 seule thérapeutique

Thérapeutique	32 HOMMES N° d'observation	49 FEMMES N° d'observation
Antidépresseur	2	3,12
Neuroleptique	23	20
Tranquillisant	24,25	
Antiépileptique		32,33
Antiparkinsonien	36	35
Digitalique	47,48	40,43,44,46, 49,51
Thérap. Cardio. Vasc.	53	55,56
Antihypertenseur	67	63,65,66,68,71
Diurétique	76,79	72,77,78,80,81 84,85,87
Corticoïde	95,96	97,98,99
Analgésique	101,102,103,106,109	104,105,108
Anti-inflammatoire	110,113,115,116	112
Anticoagulant	118,119,121,122,124 125,126	117,123,126
Antidiabètique		128,129,130,131 132,133
Antibiotique	139,140,142	141
Antiasthmatique		134
Prd. dermato		135,136
Antiulcéreux		137
Pansement gastrique		138

TABLEAU VII

26 OBSERVATIONS

2 thérapeutiques associées

Thérapeutiques	9 HOMMES N° d'observation	17 FEMMES N° d'observation
Antidépresseur + Neuroleptique		1,7
Antidépresseur + Tranquillisant	10	
Neuroleptique + Antiépileptique		34
Neuroleptique + Diurétique	14	
Neuroleptique + Hypnotique		18
Tranquillisants (2)		26,28
Tranquillisant + Neuroleptique	27	
Digitalique + Diurétique	94	41,73,74,83,86
Digitalique + ß-bloquant	52	45,54
Digitalique + Antidiabètique		50
Diurétiques (2)	89	
Diurétique + Antihypertenseur	69	70
Diurétique + Vasodilatateur	62	
Analgésique + Corticoïde	100	
Anti-inflammatoire + Anticoagulant		114

TABLEAU VIII

20 OBSERVATIONS

3 thérapeutiques associées

Thérapeutiques	10 HOMMES N° d'observation	10 FEMMES N° d'observation
2 Antidépresseurs + 1 Tranquillisant		8
1 Antidépresseur + 2 Tranquillisants	6,29	
1 Antidép + 1 Tranq + 1 Hypnotique	13	
1 Antidép + 1 Diurét + 1 Anticoag		120
1 Antidép + 1 Digit + 1 Antiangoreux	39	
1 Antidép + 1 Tranq + 1 Antiparkins.		9
3 Neuroleptiques	19	
1 Neurolep + 1 Tranq + 1 Hypnotique	15	
1 Neurolep + 1 Tranq + 1 Antihypert.		64
1 Neurolep + 1 Tranq + 1 Vasodilatateur		61
1 Digitalique + 1 Diurét + 1 Antidiabèt	42	
1 Digitalique + 2 Diurétiques		37,91
1 Digitalique + 1 Diurétique + 1 Antihypert.		82
1 Digit + 1 Diurét + 1 Antiangoreux	75	
2 Antihypertenseurs + 1 Antiangoreux		59
2 Anti-inflammatoires + 1 Analgésique	111	
1 Anti-inflam + 1 Analgésique + 1 Anticoag		107
2 Tranq + 1 Antiépileptique	31	

TABLEAU IX

12 OBSERVATIONS

4 thérapeutiques associées

Thérapeutiques	4 HOMMES N° d'observation	8 FEMMES N° d'observation
1 Antidép + 2 Tranq + 1 Hypnotique		5
1 Antidép + 1 Tranq + 2 Diurétiques		11
3 Neuroleptiques + 1 Tranq.	21	
2 Neuroleptiques + 2 Tranq.		16
1 Neuroleptique + 2 Tranq + 1 Hypnotique		17
2 Tranq + 1 Diurét + 1 Antihypertenseur		30
2 Diurétiques + 1 Antihypert + 1 Antidiabét.	88	
2 Diurétiques + 1 Antiangoreux + 1 Antiulcéreux		92
1 Diurét + 1 ß-bloq + 1 Antiépilept + 1 Digit.	93	
1 Diurét + 1 Tranq + 1 Antiangoreux + 1 Vasodilat.	57	
1 Diurét + 1 Digit + 1 Antiangoreux + Kcl		58
1 Diurétique + 3 Vasodilatateurs		60

TABLEAU X

2 OBSERVATIONS

5 thérapeutiques associées

1 Antidép + 1 Neurolept + 1 Tranq + 1 Hypnot + 1 Diurét	Femme : 90
1 Digit + 1 Diurét + 1 Antihypertenseur + 1 Antiangoreux + 1 Anti-inflammatoire	Homme : 38

1 OBSERVATION

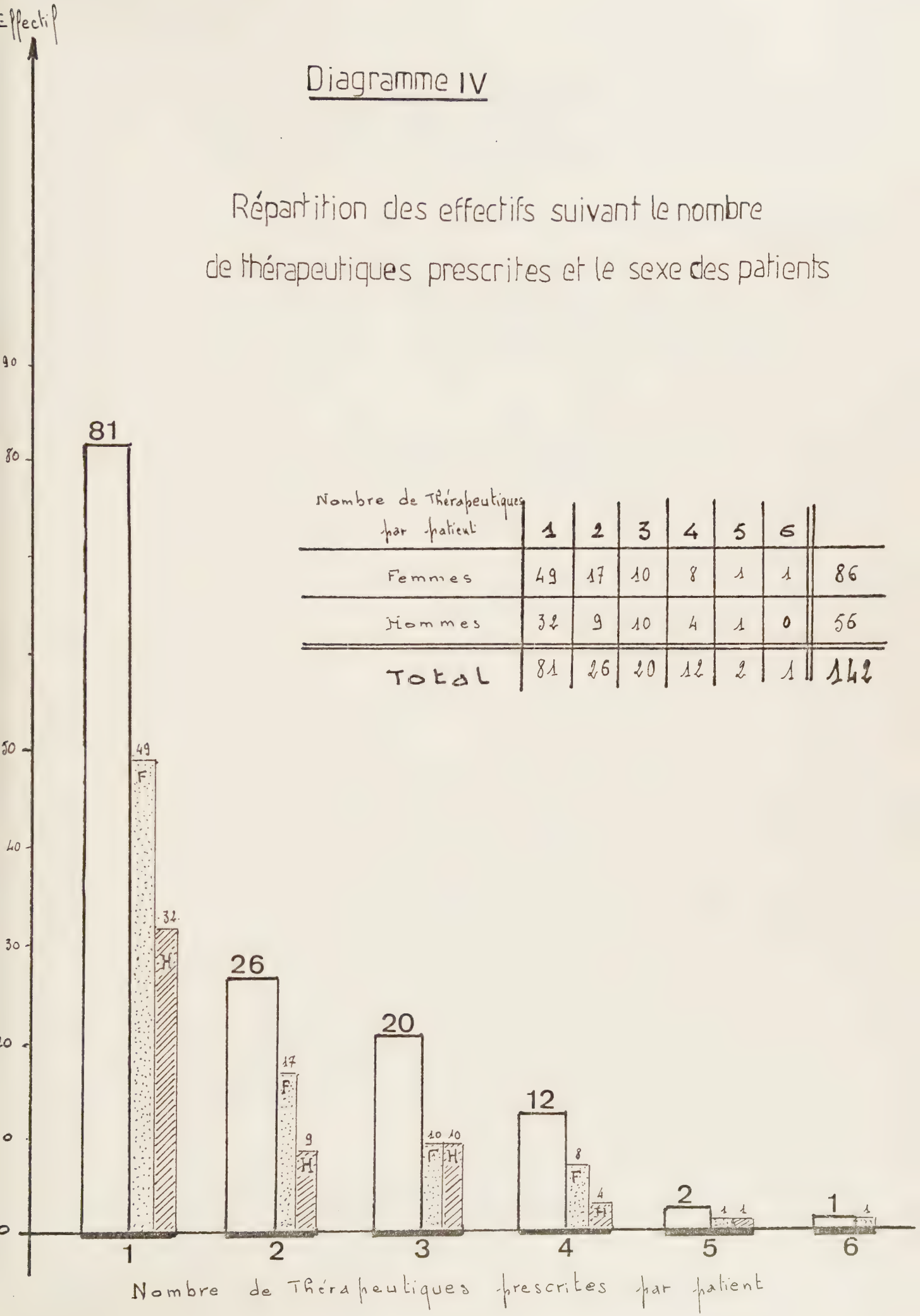
6 thérapeutiques associées

1 Antidép + 2 Neurolep + 2 Tranq + 1 Hypnotique	Femme : 22

Diagramme IV

Répartition des effectifs suivant le nombre de thérapeutiques prescrites et le sexe des patients

Nombre de Thérapeutiques par patient	1	2	3	4	5	6	
Femmes	49	17	10	8	1	1	86
Hommes	32	9	10	4	1	0	56
Total	81	26	20	12	2	1	142



- L'étude par tranches d'âge avait montré que l'âge moyen des patients restait élevé (67 ans chez les hommes, 76 ans chez les femmes). Ceci nous amène aux remarques suivantes :

. Le nombre prépondérant de monothérapies plaidait pour retenir cette population et réaliser sur elle une étude de pharmacovigilance. En effet, dans ce cas l'imputabilité est vraisemblablement plus facile à déterminer que dans celui d'une population de patients absorbant simultanément un plus grand nombre de spécialités.

. L'âge élevé des patients et les données de la littérature, nous avaient fait avancer l'hypothèse d'une plus grande fréquence de polymédications chez des personnes âgées présentant volontiers une polypathologie. TREMOLIERES (3) estimait en effet qu'entre 70 et 79 ans :

- 25 % des personnes souffrent de plus de 3 maladies,
- 20 % ont au moins 2 affections,
- 1 % seulement ne présente qu'une maladie.

Cette pathologie multipliée a pour bases :

1) La fréquence des affections dégénératives : ostéoarticulaires, athérosclérose d'expressions diverses, déficits sensoriels,

2) La fréquence de certaines maladies : néoplasies, maladie de Horton...

3) La résurgence de certaines autres comme la tuberculose,

4) Ou encore l'évolutivité plus sévère de beaucoup d'affections par rapport à l'adulte jeune, du fait d'un terrain fragilisé,

5) A cette pathologie vraie s'ajoutent très souvent de multiples doléances liées au vécu de la vieillesse ; la polysymptomatologie qui traduit souvent l'existence de difficultés psychoaffectives et sociales ne devrait pas entraîner une polymédication.

Une étude de LAW et CHALMERS (30) portant sur 150 sujets de plus de 75 ans atteste que 87 % de cette population prend un traitement

au long cours (chiffre trois fois plus élevé que dans la population générale).
De plus, 34 % de ces 150 sujets prenaient plus de 3 médicaments différents. L'un prenait chaque jour 13 produits différents...

Un rapport de la Commission Technique de l'Emploi des Médicaments chez le sujet âgé (52) confirme ces données :

- Les malades (de tous âges) d'un hôpital Ecossais reçoivent en moyenne 4 à 5 médicaments différents,

- Les sujets âgés d'un secteur de soins intensifs aux U.S.A. sont traités par 8 drogues différentes pendant les 10 premiers jours d'hospitalisation,

- Enfin, dans une communauté gériatrique au Canade la prise de médicaments moyenne est de 3 produits.

Toutes ces études ne tiennent compte que des médications prescrites par les praticiens dont la responsabilité est certaine dans cette polymédication.

Les travaux de HURWITZ (25,26) fondés sur les interactions médicamenteuses avaient conclu à une fréquence plus importante d'accidents médicamenteux chez les patients ingérant plusieurs thérapeutiques.

La thèse de B. TAVERNIER (51) était en accord avec ces conclusions ; la population étudiée consommait en moyenne 3 à 4 médicaments.

- Après avoir effectué le recensement des effets secondaires chez les patients ayant reçu:

. une seule médication,
. deux médications,
. trois médications,

} cf tableau XI page 137

nous avons constaté que le nombre des effets indésirables, s'accroît avec l'âge, ce qui rejoint les conclusions de tous les travaux cités précédemment : la susceptibilité aux médicaments augmente avec l'âge.

TABLEAU XI

Répartition des observations suivant l'AGE, le SEXE,
le NOMBRE de THERAPEUTIQUES PRESCRITES ASSOCIEES

nes ge	Monothérapie			2 Thérapeutiques associées			3 Thérapeutiques associ		
	Hommes	Femmes	TOTAL	Hommes	Femmes	TOTAL	Hommes	Femmes	TO
20		136 1	1						
30		131 1	1		7 1	1			
40	102 1	132 1	2		28 1	1	29 31 } 2		
50	24 67 106 110 116 } 5		5				6 111 } 2	8 1	
60	109 121 140 } 3	3 88 135 } 3	6				13 1		
70	2 36 113 118 122 } 5	42 68 71 } 3		52 1	1 34 123 } 3	4	19 1		
80	48 125 79 127 103 139 124 142 } 8	33 87 44 104 55 105 78 108 81 128 84 130 141 } 13	21	27 69 94 } 3	4 18 45 54 70 114 } 6	9	15 23 75 100 } 4	9 1	
90	53 119 76 120 95 96 101 112 115 } 9	12 63 138 20 65 32 72 35 77 40 80 43 126 49 129 51 133 56 134 } 19	28	14 62 89 } 3	26 41 73 74 86 } 5	8		37 59 61 64 82 91 107 120 } 8	
100	25 1	46 85 47 97 66 98 77 99 } 8	9	10 83 } 2	50 1	3			
AL	32	49	81	9	17	26	10	10	

2) GRAVITE POTENTIELLE

Après ces données purement quantitatives nous avons essayé d'évaluer la justification de la thérapeutique, la gravité évolutive et le prix de revient de l'accident médicamenteux.

Le tableau XII (voir page 139) rassemble toutes les données relatives aux classes thérapeutiques auxquelles ont été imputés les effets secondaires de notre étude en fonction :

- Du nombre d'observations par classe concernée,
- Du sexe,
- De l'âge moyen,
- De la durée moyenne de séjour,
- De la gravité.

TABLEAU XII

Thérapeutiques et effets secondaires observés

		Nbre Obs.	Total par classe (%)	Sexe F	Sexe H	Age moyen (ans)	Durée moy. séjour (J)	Gravité Nbre DC
ROPES	Antidépresseurs	13		9	4	63,8	12,6	0
	Neuroleptiques	10		5	5	77,3	32,3	1
	Tranquillisants	7	36 (25,4 %)	3	4	64,0	19,9	0
	Antiépileptiques	4		3	1	67,0	8,0	1
	Antiparkinsoniens	2		1	1	71,0	4,0	2
UTIQUES	Digitaliques	16		10	6	79,4	16,0	4
	Thérapeutiques diverses	10	35 (24,6 %)	7	3	80,3	22,5	0
IRE	Antihypertenseurs	9		7	2	72,6	17,4	1
QUES		23	23 (16,2 %)	16	7	79,0	18,5	1
IDES		5		3	2	82,4	29,8	1
IQUES		10	22 (15,5 %)	4	6	68,3	14,8	1
FLAMMATOIRES enrentés		7		2	5	64,0	9,0	1
AGULANTS	Antivitamines K	10	11 (7,7 %)	4	6	72,1	12,5	3
	Héparate de calcium	1		0	1	78,0	11,0	0
ABETIQUES		6	6 (4,3 %)	6	0	62,5	12,2	0
EUTIQUES DIVERSES		5	5 (3,5 %)	5	0	50,8	3,8	1
OTIQUES		4	4 (2,8 %)	1	3	68,3	16	0
		142	142 (100 %)	86	56	72,2	16,8	17

A) JUSTIFICATION DU TRAITEMENT

- Nous avons apprécié et comparé pour chaque classe thérapeutique dans cette étude :

. Le nombre de traitements estimés "injustifiés" ; en nous basant sur la clinique et l'évolution nous avons retenu les cas de contre-indications évidentes mettant en jeu éventuellement le pronostic vital ; il a été beaucoup plus difficile de déterminer les cas où le traitement incriminé n'avait pas d'indication formelle. Lorsque cette appréciation ne s'est révélée possible, nous avons, au bénéfice du doute, considéré le traitement comme "justifié".

. Le nombre de fois où la posologie était excessive (Pos. exc.) selon les données de la littérature.

. Le nombre d'autoprescriptions (AP) si habituelles chez les personnes âgées qui abusent volontiers de laxatifs, d'analgésiques de sédatifs...).

. Le type d'observance de la prescription (stricte ou non)

. Le type de la surveillance par le praticien (Surveillance régulière, irrégulière, absente).

- Le tableau XIII rassemble ces données (voir page 141). Nous constatons :

. 26 traitements "injustifiés" (soit 18,4 % des cas)avec 2 maxima de fréquence :

TABLEAU XIII

		Nbre obs.	Trait injust	Pos exc	Nbre AP	Obs stricte	Surv rég.	PV	Décès
HOTROPES	Antidépresseurs	13	5		1	12	13	-	0
	Neuroleptiques	10	3			9	5	2	1
	Tranquillisants	7	1			7	5	-	0
	Antiépileptiques	4	1			4	1	2	1
	Antiparkinsoniens	2	0			2	0	-	2
APEUTIQUES	Digitaliques	16	3	1 cas (H39)		16	13	4	4
SEE IO-	Thérapeutiques diverses	10	1	1 cas (F56)		10	8	1	0
ULAIRE	Antihypertenseurs	9	0			9	9	1	1
ETIQUES		23	1			22	22	2	1
ICOIDES		5	0	1 cas (F99)		5	4	1	1
GESIQUES		10	7	1cas (H106)	8	3	0	3	1
-INFLAMMATOIRES		7	2			7	7	1	1
COAGULANTS		11	1			11	10	3	3
DIABETIQUES		6	0			6	6	1	0
APEUTIQUES DIVERSES		5	1			5	0	1	1
B-IOTIQUES		4	0			4	2	1	0
re d'observations		142	26	4	9	132	105	25	17
s 142 observations			18,4	2,8	6,3	93	74	17,6	12

1) Dans la prescription d'Antidépresseurs (5 fois sur 13).

Prenons par exemple la patiente de l'observation F5 qui avait une prescription quotidienne comprenant :

ANAFRANIL* (Clomipramine)
MEDRONIZINE* (Méprobamate + Acéprométazine)
EQUANIL* (Méprobamate)

} source d'une très nette nette hypotension orthostatique chez cette femme de 78 ans.

2) Dans la prescription d'Analgésiques (7 fois sur 10)

La patiente de l'observation F107, âgée de 80 ans absorbait simultanément :

ASPEGIC "500"* : 3 sts/j
INDOCID "100"* : 2 suppos/j
PREVISCAN* : ½ comp/j

} elle a présenté une hématémèse authentique

. 4 cas de posologies excessives sur 142 observations ce qui représente 2,8 % des cas,

. 9 autoprescriptions (soit 6,3 % des cas) dont 8 étaient relatives à la prise d'Analgésiques ! D'autres autoprescriptions sont restées vraisemblablement inavouées.

. L'observance des prescriptions n'a pas été respectée dans 10 cas (soit 7 % des observations) parmi lesquels 7 observations concernent les Analgésiques,

. La surveillance médicale s'est révélée de qualité discutable puisqu'absente ou insuffisante dans 34 observations, (soit 29 % des cas, c'est-à-dire presque 1/4 des prescriptions). Un meilleur suivi de l'observance des prescriptions médicamenteuses aurait vraisemblablement diminué le nombre des effets secondaires observés.

- 4 associations médicamenteuses étaient déconseillées et/ou contre-indiquées :

. l'association CORDIUM* - TENSIONORME* - ALDOMET (F59)

. l'association CATAPRESSAN* - FLUDEX* (F70)
. l'association CINOPAL* - SINTROM (F114)
. l'association VOLTARENE* - VIBALGAN* (H111).

- Dans le travail de B. TAVERNIER (51) le traitement incriminé ne semblait pas justifié dans 33 % des cas :

. soit il existait une contre-indication,
. soit il n'y avait pas d'indication formelle ; le traitement fut arrêté sans dommage, la réintroduction ultérieure s'avèrant inutile.

Ce chiffre tendait à montrer qu'un accident sur trois aurait pu être évité par une prescription plus rigoureuse.

B) GRAVITE EVOLUTIVE - DECES

Pour les 142 patients de notre étude nous savons que :

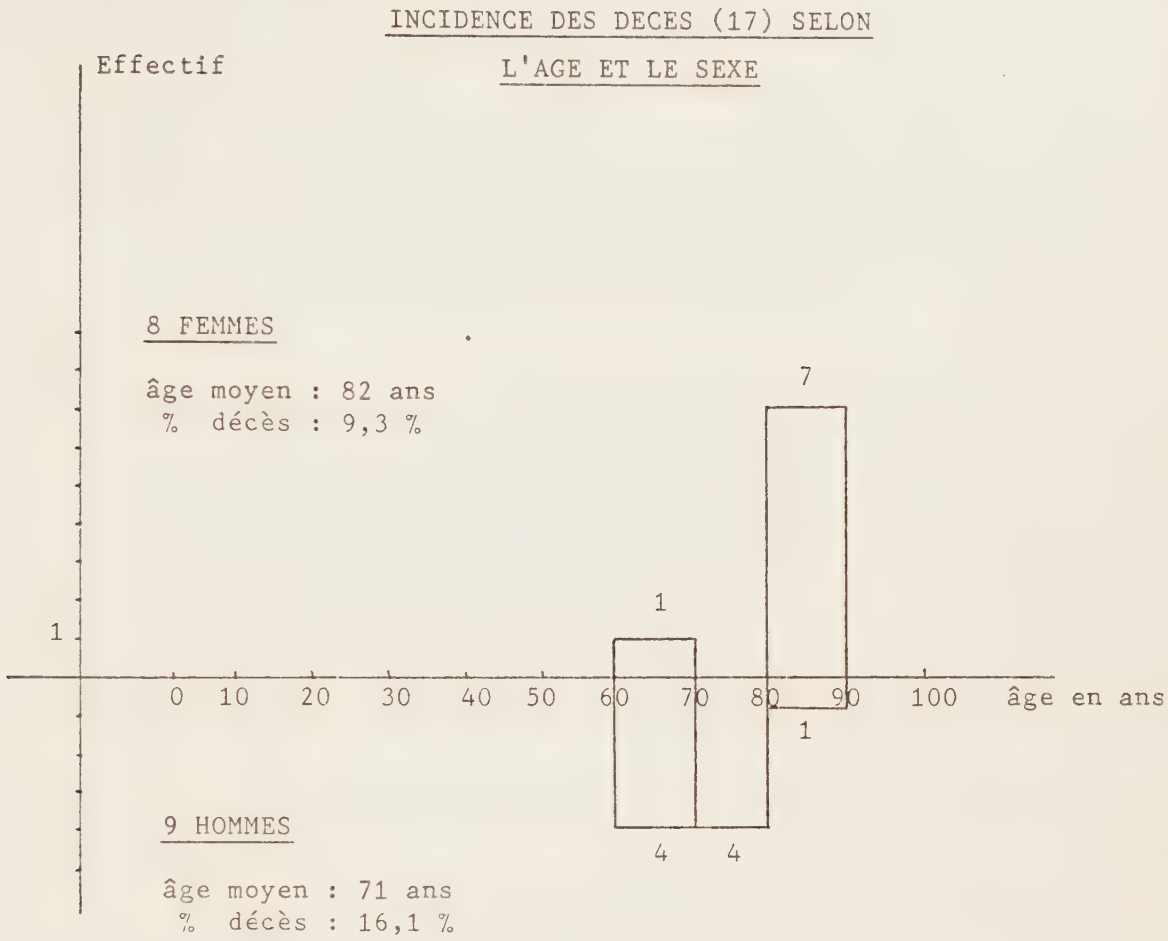
- 125 ont quitté l'hôpital parmi lesquels
. 100 ont regagné leur domicile et ont été repris en charge par leurs médecins traitants.
. 25 ont été "placés" (maisons de convalescence, maisons de retraite, hospices, centres psychiatriques spécialisés...)

- Le pronostic vital (PV) a été estimé mis en jeu à 25 reprises, soit dans 17,6 % des cas.

- Le nombre de décès s'élève à 17 soit environ 12 % des cas.

Le diagramme V apprécie l'incidence de ces 17 décès en fonction de l'âge et du sexe (voir page 144).
On constate que : 8 femmes sur 56 sont décédées (soit 9,3 %)
9 hommes sur 56 sont décédés (soit 16,1 %).

DIAGRAMME V



. Chez les femmes l'âge moyen de décès (82 ans) est supérieur d'environ 10 ans à celui des hommes (71 ans) ce qui rejoint l'hypothèse de plus grande espérance de vie du sexe féminin.

. Le maximum des décès, 7 observés chez les femmes, se situe entre 80 et 90 ans,
alors que chez les hommes : 4 décès concernent des patients entre 60 et 70 ans,
: 4 décès concernent des patients entre 70 et 80 ans.

Les femmes décédées avaient 10 ou 20 ans de plus que les hommes.

- Il est admis par tous que les accidents thérapeutiques sont plus graves chez les sujets âgés que chez les adultes "bien portants" du fait de la polypathologie sous-jacente et de la fragilité de l'équilibre homéostatique du vieillard (15,20).

Mais la gravité évolutive ne peut être appréciée sans tenir compte de la maladie sous-jacente puisque la pathologie iatrogène est d'autant plus grave que l'affection sous-jacente est sévère (48,51). En fonction de ces résultats il nous a été difficile d'affirmer le nombre de décès directement imputables aux accidents médicamenteux.

Sur les 17 décès il semble que :

. 12 soient très probablement imputables à la prise de thérapeutiques :

- 1 occlusion fonctionnelle (Obs. H19) soit en relation avec la prise simultanée de 3 Neuroleptiques : le Cyamépromazine (TERCIAN*), l'Halopéridol (Haldol*), le cyamépromazine décanoate (MODECATE 25*),

- 4 décès sur 16 observations concernent les digitaliques : le chiffre le plus élevé de décès par classe thérapeutique (H38, F41, F48, F51). La symptomatologie cardiaque ne s'accompagnait cependant pas d'hypokaliémie,

- 1 décès a été observé sous diurétique (Obs. F72) dans un tableau d'hypokaliémie très nette (2,7 mEq/l),

- 1 décès a été observé sous corticoïdes (Obs. H95) dans un tableau d'insuffisance cortico-surrénalienne secondaire à l'arrêt trop brusque d'une corticothérapie chez un asthmatique,

- 2 décès ont eu lieu dans les suites d'une hémorragie digestive (Obs. H100 : association d'ASPIRINE et de SOLUDECADRON*, Obs. F112 : Piroxicam ou FELDENE* en cause)

- 3 décès ont été recensés sous Anticoagulants (Obs. F120, H122, H125) ; les deux premiers sous Acénocoumarol (SINTROM*) le troisième sous Fluindione (PREVISCAN).

. Dans 4 cas la relation de cause à effet est moins formelle :

- 2 décès observés sous Antiépileptiques : Benzérazide (MODOPAR "125"*) et Trihexyphénidyle (PARKINANE*),
- 1 décès observé dans les suites d'une fracture du col du fémur : (l'hypotension orthostatique sous Clonidine (CATAPRESSAN*) et Hydrochlorothiazide + amiloride (MODURETIC) avait été cause de la chute (Obs. H69),
- La prise de phosphate d'alumine (PHOSPHALUGEL) a pu favoriser la survenue d'une occlusion du grêle (Obs. F138)

. 1 décès est fortuit (Obs. F34) sous Carbamazépine (TEGRETOL*) et Chlorpromazine (LARGATREX*).

- La thèse de B. TAVERNIER (51) avait recensé un pourcentage de décès remarquablement proche du nôtre : 12,6 % pour un effectif total (190 observations) comparable au nôtre (142 observations).

Parmi les 24 décès de son étude :

. 10 étaient directement imputables à la thérapeutique (2 syndrômes malins des Neuroleptiques, 2 déshydratations majeures sous Diurétiques, 1 perforation d'ulcère sous Anti-inflammatoire, 3 décès dus aux Anticoagulants, 2 décès dus aux Corticoïdes).

. Dans 3 cas la relation de cause à effet était moins formelle, mais l'accident médicamenteux avait contribué à l'évolution fatale.

. 11 décès étaient fortuits.

C) DUREE MOYENNE DE SEJOUR

L'analyse du tableau XIV (voir page 147) montre que lorsque la classe thérapeutique est à plusieurs modalités, la plus longue durée de séjour correspond à l'âge le plus élevé ; exemples :

Classes thérapeutiques		Nbre obs.	Total par classe %	Sexe F	Sexe H	Age moyen. (ans)	Durée moyenne séjour (J)	Nbre trait injust	Pos exc	Nbre AP	obs. stricte	Surv. rég.	PV	Nbre décès
PSYCHOTROPES	Antidépresseurs	13	36(25,4%)	9	4	63,8	12,6	5		1	12	13	-	0
	Neuroleptiques	10		5	5	77,3	32,3	3			9	5	2	1
	Tranquillisants	7		3	4	64,0	19,9	1			7	5	-	0
	Antiépilept.	4		3	1	67,0	8,0	1			4	1	2	1
	Antiparkinso.	2		1	1	71,0	4,0	0			2	0	2	2
THERAP. A VISEE CARDIO-VASCULAIRE	Digitaliques	16	35(24,6 %)	10	6	79,4	16,0	3	1		16	13	4	4
	Thérap. div.	10		7	3	80,3	22,5	1	1		10	8	1	0
	Antihypertens.	9		7	2	72,6	17,4	0			9	9	1	1
DIURETIQUES		23	23(16,2%)	16	7	79,0	18,5	1			22	22	2	1
CORTICOIDES		5		3	2	82,4	29,8	0	1		5	4	1	1
ANALGESIQUES		10	22(15,5%)	4	6	68,3	14,8	7	1	8	3	0	3	1
ANTI-INFLAMMATOIRES et APPARENTES		7		2	5	64,0	9,0	2			7	7	1	1
ANTICOAGULANTS		11	11(7,7%)	4	7	75,1	11,8	1			11	10	3	3
ANTIDIABETIQUES		6	6(4,3%)	6	0	62,5	12,2	0			6	6	1	0
THERAPEUTIQUES DIVERSES		5	5(3,5%)	5	0	50,8	3,8	1			5	0	1	1
ANTIBIOTIQUES		4	4(2,8%)	1	3	68,3	16	0			4	2	1	0
		142	142(100%)	86	56	72,2	16,8	26	4	9	132	105	25	17

Pos exc : Posologie excessive
Nbre AP : Nombre d'autoprescriptions
obs. stricte : observance stricte
P.V. : pronostic vital

* Psychotropes : à 32,3 jours (durée de séjour la plus longue) correspond à un âge moyen de 77,3 ans (âge le plus élevé),

* Thérapeutiques à visée cardio-vasculaire : à 22,5 jours correspond un âge moyen de 82,3 ans,

* Corticoïdes - Analgésiques - Anti-inflammatoires : à 29,8 jours correspond un âge moyen de 82,4 ans.

Donc il semble que les personnes très âgées aient une durée de séjour plus longue, ce qui est en accord avec les travaux et publications en matière d'économie de la santé (51).

On note que la durée de séjour la plus courte (3,8 jours) correspond à l'âge moyen le plus faible (50,8 ans).

Toutes classes thérapeutiques confondues, la durée moyenne de séjour se situe à 16,8 jours : il s'agit d'une durée de séjour strictement hospitalière qui ne prend pas en considération les placements ayant concerné 25 patients à leur sortie d'hôpital ; elle est supérieure à la moyenne de séjour de l'ensemble des hospitalisés : pour les 5154 dossiers examinés dans notre enquête, la durée moyenne de séjour a été de 10,4 jours.(Le travail de B. TAVERNIER (51) avait conclu à une durée moyenne de séjour de 31,3 jours contre 24,1 jours pour l'ensemble des hospitalisés).

Il serait subjectif d'évaluer un coût de séjour hospitalier pour ces effets secondaires médicamenteux ; en effet on ne peut pas attribuer à l'accident iatrogène l'intégrité de la responsabilité de l'hospitalisation puisque des maladies sous-jacentes (parfois graves) peuvent allonger le séjour hospitalier et qu'il est difficile de déterminer de façon impérative si l'accident était évitable ou non (51).

3) CONCLUSIONS

Sur un effectif de 142 observations qui reste tout de même faible par rapport à la population initiale (5154), il est toutefois possible de confirmer :

- le rôle important de l'âge,
- la prépondérance du sexe,
- la prépondérance des Psychotropes et des thérapeutiques cardio-vasculaires, dans la survenue des effets indésirables observés.

En ce qui concerne la gravité potentielle :

- Si 74 % des patients ont eu une surveillance régulière, il faut quand même noter une proportion de 22 % pour lesquels le suivi médical a été imparfait correspondant à des patients ayant reçu une ou plusieurs thérapies (Cf Tableau XV page 150). Le suivi est ininterprétable pour 4 % des 142 patients étudiés.

- Le pronostic vital a été mis en jeu à 25 reprises (17,6 % des cas) ; le nombre de décès directement ou indirectement imputables aux effets indésirables s'élève à 17 (12 % des cas).

- La durée moyenne de séjour, (16,8 jours), supérieure à celle observée dans l'hôpital à cette période, (11,4 jours), est très probablement due à la dominante gériatrique de notre population.

LEAU XV

31 OBSERVATIONS AU SUIVI MEDICAL IMPARFAIT

Thérapeutique		2 Thérapeutiques		3 Thérapeutiques		4 Thérapeutiques		5 Thérapeutiques		6 Thérapeutiques	
H	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F
23			34	15		21					22
24			45	19							
25		110		31							
	33			39							
	35				61						
36					82						
	44				107						
53					120						
76											
96											
	105										
	134										
	135										
	136										
	137										
	138										
39											
40											
9	9	1	2	4	4	1	0	0	0	0	1
18		3		8		1		0		1	

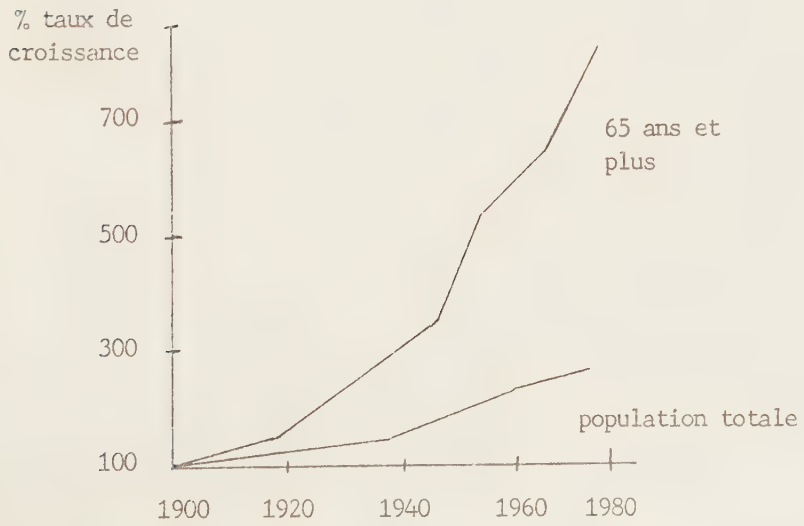
émoire : -Surveillance régulière. Tableau XIV. 105/142 = 74 %
-Ininterprétable. " " (Analgésiques) 6/142 = 4 %
-Surveillance irrégulière. Tableau XV. 31/142 = 22 %

CHAPITRE IV

Mieux prescrire chez le patient âgé

Mieux prescrire chez le sujet âgé

Les résultats de notre étude ont mis en évidence la fréquence et la gravité potentielle des accidents médicamenteux chez les personnes âgées. En 1982 un rapport de l'Assemblée des Nations Unies sur le vieillissement avait comparé aux USA le taux de croissance de la population de 65 ans et plus à celui de la population totale (entre 1900 et 1980) ; comme l'indique la figure suivante, la proportion de personnes âgées est en très nette augmentation :



"La tranche de la population des personnes âgées s'accroît pour la première fois en temps de paix, plus vite que la population des jeunes.../... En l'an 2000 une personne sur cinq aura plus de 65 ans dans nos pays". Les pouvoir Publics devront tenir compte de cette notion de vieillissement de la société dans le maintien du niveau de la santé publique des 15 ans à venir.

L'augmentation de la proportion de personnes âgées dans la population sous entend la manifestation d'affections diverses, souvent associées, de doléances multiples et de plaintes psycho-socio-affectives ; la prescription médicamenteuse ne devrait pas être une réponse systématique à un symptôme, une difficulté familiale ou sociale, un problème personnel (14). Actuellement on estime que les dépenses de santé des personnes âgées correspondent au tiers de la consommation médicale française globale (14,50,51) ; il faut souligner les rapports particuliers que les vieillards entretiennent avec les médicaments : la crainte de la déchéance physique et la monotomie de leur existence entraînant une tendance à l'automédication qui n'est pas avouée (37,50) et qui pourrait être évitée bien souvent par une écoute attentive du praticien ne cédant pas à la facilité de donner un médicament par symptôme. Le respect de quelques principes de prescription diminuerait les risques thérapeutiques auxquels sont exposées plus spécifiquement les personnes âgées.

Bien que la littérature médicale concernant le pharmacologie des personnes âgées soit pauvre et parfois discordante, on sait depuis longtemps, de manière empirique, que la sénescence des grandes fonctions organiques modifie la pharmacocinétique des produits ingérés (50) ; le vieillissement n'est pas le même pour tous, la sensibilité aux médicaments est irrégulière, éxagérée, difficile à cerner, mais chez les personnes âgées la réponse aux médicaments est toujours modifiée et les effets indésirables sont plus fréquents que dans une population jeune (14). La cinétique médicamenteuse est très souvent altérée du fait de l'absorption ; celle-ci peut-être modifiée quantitativement et qualitativement ; elle sera

- diminuée par suite de la réduction des sécrétions et du débit sanguin digestif,
- augmentée par suite des modifications du péristaltisme liées

à l'âge (ceci a été observé avec les Digitaliques),

- ou retardée, ce qui en prolongeant le temps de séjour du médicament dans le tube digestif, permet une dégradation partielle avant l'absorption (c'est le cas de la L dopa).

La distribution est différente de ce qu'elle est chez l'adulte jeune à cause des modifications de la perméabilité membranaire et de la composition physico-chimique de l'organisme (réduction de la masse d'eau totale et de la masse maigre au profit de la masse adipeuse) ; d'autres modifications sont liées à une faible capacité de liaison aux protéines plasmatiques, notamment aux albumines dont la qualité et la quantité peuvent être modifiées (14). La baisse du taux d'albumine plasmatique entraîne une augmentation de la fraction libre du médicament (seule active sur le plan pharmacologique) ; d'où une majoration du risque iatrogène en cas de malnutrition ou de déshydratation ; ceci est particulièrement vrai pour les Anticoagulants, les Anti-inflammatoires non stéroïdiens, les Antidépresseurs tricycliques.

L'élimination des médicaments est presque toujours perturbée. Des clearances hépatiques ou rénales diminuées signifient que les possibilité d'épuration sont réduites, faisant du sujet âgé un "insuffisant rénal" (même sans perturbation du chiffre de la créatinine). Les conséquences néfastes en sont une accumulation du médicament et une demi-vie augmentée ce qui modifie les effets des médicaments ; en effet, avec l'âge, les récepteurs pharmacologiques semblent diminués en nombre et altérés en qualité. Ce problème est particulièrement important au niveau du système nerveux central car la barrière hémato-encéphalique devient plus perméable aux médicaments ; d'où le risque des produits à action dépressive respiratoire (Barbituriques). Ceci est d'autant plus dangereux que les mécanismes régulateurs perdent une partie de leur souplesse (d'où la fréquence des hypotensions orthostatiques avec certains produits) et que l'état de déséquilibre hydro-électrolytique latent entraîne des concentrations médicamenteuses variables et imprévisibles au niveau des récepteurs (14,50).

Ces raisons cinétiques et pharmacologiques rendent souhaitables le respect de certaines règles thérapeutiques chez le patient âgé :

1 - Le médecin doit bien connaître l'état physiopathologique de son patient pour effectuer une adaptation posologique individuelle tenant compte :

- de l'âge physiologique,
- de l'état de fonctionnement des émonctoires.

Certains patients de 70 ans et plus ont des "performances" biologiques équivalentes à celles d'adultes de 30 à 40 ans. Pour d'autres au contraire, la dégradation de l'organisme ou l'altération physiologique d'organes cibles sont majeures.

Chez le sujet âgé il existe une très faible marge entre la zone d'efficacité thérapeutique, la zone d'activité médicamenteuse et la zone de toxicité des drogues (14,51) ; la possibilité de dosages sériques des médicaments devrait faciliter certaines prescriptions (des Digitaliques en particulier).

2 - Le traitement doit être étiologique, motivé par un bon interrogatoire, un bilan approfondi et un diagnostic précis ; compte tenu de le pluri-pathologie gériatrique, des priorités thérapeutiques doivent être établies (50) : la personne âgée ayant en moyenne 2 à 3 maladies différentes, il faut d'abord traiter la maladie le plus grave et/ou la plus invalidante et savoir négliger quelques doléances bénignes...

3 - La prescription médicamenteuse sera réduite au maximum : au delà de 3 médicaments prescrits simultanément, plus de 50 % des sujets âgés prennent mal leur traitement (soit par lassitude par par erreur(s)), par ailleurs le risque d'effets secondaires et d'interférences médicamenteuses devient prépondérant (50, 51).

L'automédication sera recherchée avec insistance : En France 20 % des médicaments absorbés par les sujets âgés sont délivrés sans ordonnance. Aux dangers liés aux thérapeutiques elles-mêmes

(Salicylés, Hypnotiques) s'ajoutent ceux des associations médicamenteuses (par exemple : Laxatifs + Diurétiques → risque majoré d'hypokaliémie) (50).

4 - Il est préférable de choisir des produits à demi-vie courte pour limiter le risque d'accumulation. Nous avons vu précédemment l'intérêt de la Digoxine, Digitalique à demi-vie courte ; les Psychotropes-retards sont à rejeter (14,51). Les Sulfamides hypoglycémiants de 2è génération (DAONIL*, DIAMICRON*...) seront théoriquement préférés à ceux de 1ère génération (GLUCIDAROL*... mais il faut aussi connaître leur danger potentiel d'hpoglycémiant liée à l'action plus rapide du produit...

A des personnes âgées il vaut mieux prescrire des produits dont on connaît mieux l'efficacité et les éventuels effets secondaires.

5 - La posologie optima, souvent réduite chez la personne âgée, doit être obtenue par paliers successifs (notamment pour les Psychotropes et les Digitaliques). Les doses de charge doivent jamais être instituées d'emblée chez le vieillard, : la règle de la posologie diminuée de moitié sera appliquée, avec augmentationprogressive pour atteindre la dose d'équilibre (51).

6 - La prescription doit être adaptée au vieillard qui présente volontiers des déficits sensoriels (visuels et auditifs) sources d'interprétation tout à fait fantaisiste et dangereuse des ordonnances ; les troubles de la mémoire et de l'attention sont tout aussi fréquents (37). L'ordonnance doit être facilement lisible, claire, détaillée, commentée de vive voix au moment de la consultation pour éviter tout ambigüité. On doit proposer un schéma simple de prise des produits en limitant au maximum le nombre de prises ; il faut choisir la forme galénique, la voie d'administration et le dosage qui paraissent le mieux adaptés aux caractéristiques du patient, qu'il s'agisse de son sexe, de son âge, de sa personnalité, de son degré de compréhension de sa maladie, de son environnement social, et de ses désirs ; lorsque la pres-

cription comporte des produits très actifs (type Digitaline), il est préférable de renoncer aux préparations sous forme de gouttes, du fait des risques de surdosage par similitude de de flacon avec un vasodilatateur par exemple (50,51).

7 - L'observance de la prescription doit être appréciée finement par le médecin ; il faut encourager le patient à poursuivre son traitement selon la durée indiquée, malgré la rapidité de survenue d'effets bénéfiques ou au contraire malgré l'apparition d'effets secondaires mineurs ; il faudrait toujours signaler au patient qu'il peut téléphoner en cas de complication ; cette attitude pédagogique qui constitue une fonction essentielle du généraliste renforce certainement les motivations d'un sujet âgé à bien se traiter. Le "rétro-contrôle" du malade vis à vis de son traitement semble bénéfique pour mieux apprécier l'évolution d'une maladie souvent asymptomatique (glycosurie du diabètique, connaissance du taux de prothrombine, prise de la pression artérielle par l'hypertendu ou son entourage familial, pesée régulière d'un patient sous digitalo-diurétiques etc...) ; toute anomalie brusque devant amener les patients à consulter rapidement leur médecin.

8 - Bien prescrire ne suffit pas : une surveillance attentive du traitement garantit son efficacité et limite les risques d'effets secondaires indésirables.
Aucune thérapeutique ne doit être reconduite indéfiniment sans remise en question régulière de son indication (51). Chez bien des sujets âgés on a pu arrêter sans dommage la prescription de Digitaliques ou de Psychotropes d'indications initiales discutables, reconduits systématiquement pendant des années (50).
Le contrôle de la fonction rénale, de l'hématocrite du ionogramme plasmatique, devrait être plus régulier lorsque des Diurétiques sont prescrits au long cours.

Il faut bien connaître la symptomatologie des effets secondaires propres aux vieillards qui sont volontiers différents de ceux du sujet jeune ; citons par exemple, le cas du surdosage en Digitaliques : les troubles digestifs peuvent être remplacés par des

troubles neuropychiques.

Même bien stabilisé par un traitement assorti d'une surveillance clinique et biologique régulière, le sujet âgé bénéficie d'un équilibre fragile qui peut être bouleversé par un épisode intecurrent d'apparence anodine (infectieux, traumatique...), (51).

Au total, la qualité des traitements des personnes âgées est volontiers inversement proportionnelle au nombre de médicaments délivrés ; l'art de prescrire compte tout autant que la prescription elle même.

La crainte des effets indésirables ne devrait pas conduire à un nihilisme thérapeutique encore plus néfaste (51).

Une relation médecin-malade-entourage de bonne qualité et une grande vigilance du médecin qui prescrit à unepersonne âgée, pourrait permettre de réduire l'importance des accidents médicamenteux.

CONCLUSIONS

UNIVERSITE DE DIJON

THESE SOUTENUE PAR MADAME FRANCOISE GUILLEMAIN

CONCLUSIONS

De cette étude sur 142 observations retenues parmi les 5154 dossiers que nous avons étudiés et suivis pendant 9 mois, du 1er décembre 1982 au 31 août 1983, au service Accueil-Porte du Centre hospitalier de Chalon sur Saône, nous pouvons émettre les conclusions suivantes :

- Parmi les 5154 patients hospitalisés durant cette période, seuls 142 présentaient une pathologie iatrogène médicamenteuse évidente ou possible, constituant l'objet principal de notre étude ; celui-ci nous ayant été inspiré par le Docteur P. BERNARD à l'issue de son constat quant à l'importance et à la gràvité des accidents médicamenteux, dans le recrutement des patients adressés au Centre hospitalier de Chalon sur Saône, à la demande dans la plupart des cas de leur médecin traitant.

- La proportion importante de monothérapies (57 %) nous a permis d'axer notre étude sur les causes d'accidents médicamenteux en fonction de chaque classe thérapeutique, de l'âge et du sexe des patients, après avoir fait un rappel sur l'Organisation et les Objectifs de la Pharmacovigilance en France.
Notre finalité était d'indiquer, voire de préciser à la lumière de ces résultats, les possibilités qui en termes de prescription et de surveillance pourraient éventuellement diminuer la fréquence et la gravité de tels accidents, notamment chez les personnes âgées qui représentaient 77 % des 142 observations ; ceci dans le but de sensibiliser les médecins à la gravité probablement sous estimée des effets inattendus ou toxiques des médicaments.

Seuls les accidents strictement imputables aux effets secondaires

des médicaments ont été recensés, excluant donc la pathologie iatrogène induite par les intoxications aiguës (suicidaires ou involontaires), les actes chirurgicaux, les gestes de réanimation, les investigations diagnostiques, les effets indésirables de la chimiothérapie et de la radiothérapie des cancers.

- Notre population était âgée ; la prévalence de l'âge et du sexe féminin a été mise en évidence :

. 86 femmes : âge moyen 76 ans, 81 % d'entre elles ayant plus de 65 ans,

. 56 hommes : âge moyen 67 ans, 57 % d'entre eux ayant plus de 65 ans.

- La répartition par classes thérapeutiques donne la responsabilité des accidents :

1) Aux Psychotropes (25,4 % du total, dont 4 décès),
2) Aux Thérapeutiques à visée cardio-vasculaire (24,6 % du total dont 5 décès),
3) Aux Diurétiques (16,2 % du total dont 1 décès),
4) Aux Corticoïdes - Analgésiques - Anti-inflammatoires (15,5 % du total dont 3 décès),

soit 82 % des accidents et 76 % des décès.

La prévalence de l'âge, du sexe féminin et des thérapeutiques psychotropes et cardio-vasculaires, sont tout-à-fait classiques dans ce domaine.

- Malgré l'âge élevé des patients, l'étude des associations médicamenteuses a montré une prépondérance de monothérapies (57 %) et l'association de deux thérapeutiques (18 %) : la polymédication est peu fréquente (25 % des patients ont de 3 à 6 thérapeutiques associées) ; ceci est contraire à ce que nous pouvions attendre, compte-tenu des pathologies habituellement multiples et chroniques à ces âges et compte-tenu des données de la littérature.

Ceci nous a permis en revanche de constater l'extrême sensibilité des personnes âgées aux médicaments, même en cas de prescription d'une monothérapie.

- Si l'analyse approfondie des observations a révélé 74 % de surveillance régulière, près de 22 % des patients présentent un suivi médical imparfait, et 4 % un suivi ininterprétable. Ceci nous amène à attirer l'attention sur la nécessité de rester vigilant en ce qui concerne le choix et l'utilisation des médicaments, la surveillance des traitements entrepris, en étant conscient de leurs risques, de leur toxicité potentielle, et des intéractions possibles voire des antagonismes.

Le Président de la Thèse :

Vue et permis d'imprimer
Dijon, le 15 mai 1985
Le Doyen

J.P. DIDIER

ANNEXES

REPERTOIRE DES TABLEAUX

Tableaux 1 à 29 : résumés des 142 observations répertoriées selon les classes thérapeutiques mises en cause.

Tableau I : 1ère table de décision combinant les critères chronologiques.

Tableau II : 2è table de décision combinant les critères semiologiques.

Tableau III : Table de décision des 142 observations par classes thérapeutiques.

Tableau IV : Distribution des 142 observations par classes thérapeutiques.

Tableau V : Répartition des observations suivant le nombre d'effets secondaires (ES) et le sexe.

Tableaux VI à XI : Répartition des observations suivant le sexe et le nombre de thérapeutiques associées.

Tableau XII : Thérapeutiques et effets secondaires observés.

Tableau XIII

Tableau XIV

Tableau XV

REPERTOIRE DES DIAGRAMMES

Diagramme I et II : Diagramme d'incidence des effets secondaires selon l'âge et le sexe.

Diagramme III : Répartition des observations par familles médicamenteuses.

Diagramme IV : Diagramme de répartition des effectifs suivant le nombre de thérapeutiques prescrites et le sexe des patients.

Diagramme V : Incidence des décès selon l'âge et le sexe.

BIBLIOGRAPHIE

(1) ADAM R., FRANCO D. - Les hémorragies digestives de l'aspirine.
Concours Méd., 1980, 102, 1925-1936.

(2) AUZEPY Ph., CAQUET R. - Hypoglycémies graves dues à l'insuline. Risques et accidents des médicaments antidiabètiques.
Sem. Hôp. Paris, 1983, 10, 697-705.

(3) AUZEPY Ph., DUROCHER A., GAY R., HAEGY J.M., HARARI A., MOTIN A., POISOT D., RIMAILHO A., TREMOURES F. - Accidents médicamenteux graves chez l'adulte : incidence dans le recrutement des unités de réanimation.
Nouv. Press. Méd., 1979, 8, 1315-1318.

(4) BANNWARTH B., NETTER P., MONOT C., TRECHOT Ph., KLEIN D., ROYER R.J. - Pharmacologie des Salicylés.
Concours Méd., 1984, 106, 3249-3253, 3375-3381.

(5) BECK H., VIGNALOU J. - Pharmacocinétique des médicaments chez les personnes âgées.
Thérapie, 1975, 30, 331-338.

(6) BEGAUD B., EVREUX J.C., JOUGLARD J., LAGIER G. - Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments.
In : Journées françaises de pharmacovigilance. 6.
1984. Clermont Ferrand.

(7) BON C. - Les accidents médicamenteux chez le sujet âgé.
Th. : Méd : Paris - Pitié-Salpêtrière : 1977 ; 112.

(8) BOUCHON J.P. - La prescription médicamenteuse aux personnes âgées.
Rev. Prat., 1979, 29, 69-77.

(9) BOUCHON J.P., BONS C., BERTHAUX J., VIGNALOU J. - Les accidents médicamenteux chez les personnes âgées.
Ann. Méd. Int., 1976, 127, 681-687.

(10) BOUCHON J.P., HUARD D. - Les digitaliques chez la personne âgée.
Rev. Méd., 1981, 17, 1037-1042.

(11) BOURIN M., GUENZET J. - Pharmacocinétique de la digoxine chez l'adulte.
Rev. Méd., 1982, 42, 2285-2291.

(12) CHEVALIER J.F. - Règles d'utilisation des Neuroleptiques.
Rev. Méd., 1978, 5, 223-230.

(13) CONSOMMATION PHARMACEUTIQUE DE 1970 à 1980 : synthèse.
Concours. Méd., 1985, 107, 1819.

(14) COPER H. - Les médicaments et le vieillard.
Tempo Médical, 1981, 81, 131-134.

(15) CUCHE H., ROULLET E., SECHTER D. - Les psychotropes chez sujet âgé.
Rev. Prat., 1980, 30, 4221-4226.

(16) DANGOUMAU J., BEGAUD B., BOISSEAU A., ALBIN H.
- Diagnostics comparés de cliniciens et de pharmacologues cliniciens.
Nouv. Presse Méd., 1980, 9, 1607-1609.

(17) DANGOUMAU J. EVREUX J.C., JOUGLARD J. - Méthodes d'imputabilité des effets indésirables des médicaments.
Thérapie, 1978, 33, 373-381.

(18) DUKES M.N.G. - Meyler's side effects of drugs. - 10 th ed.
Amsterdam - Oxford - Princeton : EXCERPTA MEDICA, 1983.

(19) DUKES M.N.G. - Side effects of drugs.
Amsterdam, New-York, Oxford : ELSEVIER, 1977-1984.-8vol.

(20) ESCOUSSE A., GAUDET M. - Les médicaments et le IIIè âge.
Médecins de Bourgogne, 1981, 1,2-3.

(21) FELINE A., ADES J. - Les Antidépresseurs.
Rev. Méd., 1978, 7, 361-369.

(22) FLIPOT J. - Hémorragie digestive haute iatrogène.
Th. : Lille : 1979 ; 49.

(23) FOURNIER A. - Le choix pratique d'un diurétique.
Concours Méd., 1975, 45, 7375-7390.

(24) GIROUX P. - Les accidents thérapeutiques chez le sujet âgé.
Th. : Méd. : Caen : 1979 : 623.

(25) HURWITZ N. - Predisposing factors in adverse reactions to drugs.
Brit. Med. J., 1969, 1, 536-539.

(26) HURWITZ N. - Admissions to hospital due to drugs.
Brit. Med. J., 1969, 1, 539-540.

(27) JAILLON P. - Classification et indications des médicaments bêta-bloquants.
Concours Méd., 1984, 106, 977-980.

(28) LABRAM C., JACTAT A., PICARD J.J., JACQUES G.
-Pathologie iatrogène en milieu hospitalier.
Ann. Méd. Int. 1976, 127, 519-523.

(29) LAGIER G., VINCENS M., CASTOT A. - Principes de la méthode appréciative pondérée (M.A.P.) et principales erreurs à éviter.
Thérapie, 1983, 38, 303-318.

(30) LAW R., CHALMERS C. - Medecines and elderly people : a general practice survery.
Brt. Med. J, 1976, I, 565-568.

(31) SOCIETE FRANCAISE DE CARDIOLOGIE. Groupe de pharmacologie clinique et thérapeutique.
Paris : Société Française de cardiologie, 1980.

(32) MANIGAND G. - Les Corticoïdes.
Cahiers Méd., 1981, 7, 73-98.

(33) MARTINDALE W. - The Extra Pharmacopoeia. -
Ed. by A. Wade, James E.F. Reynolds. - 28 th ed.
London : PHARMACEUTICAL PRESS, 1982.

(34) MICHEL J.P. - Bien prescrire les psychotropes chez la personne âgée.
Cahiers Méd., 1983, 9, 543-582.

(35) MINITERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SOLIDARITE NATIONALE SANTE. - Décret N° 84-402 du 24 mai 1984 portant application de l'article L.606 du code de santé publique et relatif à la pharmacovigilance.
Journal Officiel, 30 mai 1984.

(36) MODAI J. - Les Antibiotiques en gériatrie.
Thérapie, 1975, 30, 359-368.

(37) NEMITZ I. - Comment le médecin praticien peut-il aider le malade à mieux prendre ses médicaments ?
Cah. Méd., 1983, 9, 211-216.

(38) NINET J., MATILLON Y. - Les surdosages digitaliques chez les personnes âgées.
Rev. Prat., 1983, 33, 258-258.

(39) ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. - Pharmacovigilance internationale, le rôle de l'hôpital.
Rapport technique/O.M.S., 1969, n° 425.

(40) PACCALIN J. - Les Anticoagulants.
Cah. Méd., 1982, 8, 189-219.

(41) MINISTERE DE LA SANTE. - Pharmacovigilance : mise en place de la nouvelle organisation. Ministère de la Santé, notes d'actualité sur le médicament, 1982, N° 3.

(42) QUENEAU P. - Conduites thérapeutiques chez le vieillard en pratique médicale.
Concours Méd., 1978, 24, 4003-4019.

(43) SCHELLING J.H. - Manuel de Pharmacothérapie. - 9è ed. - Lausanne : Bettex, 1983. - (L'Indispensable ; N° 1).

(44) SGRO C. - La Pharmacovigilance en 1982, organisation et méthode.
Mémoire : Pharmacol. gen. : Besançon : 1982.

(45) SIBILLE M. - Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens. -
Cah. Méd., 1983, 9, 507-512.

(46) SIMON P. , COLONNA L. - Mieux connaître et mieux prescrire les psychotropes. - Paris : Pil Ed, 1979.-

(47) TRUNET P. - La pathologie iatrogène. -
Concours Méd., 1982, 37, 1121-1130.

(48) TRUNET P., LE GALL J.R., LHOSTE F., REGNIER B., SAILLARD Y., CARLET J., RAPIN M. - Place de la pathologie iatrogène dans les admissions de soins intensifs. - J.A.M.A., 1981, 3, 425-429.

(49) VALLET D. - Le service d'urgence de Chalon sur Saône. Etude statistique portant sur trois mois : de mars à mai 1981.
Th. : Méd. : Grenoble : 1981 ; 187.

(50) VILLARET L. - Iatrogénie chez les personnes âgées. Quotidien du Médecin, 1982, N° 2838, 10-12.

(51) TAVERNIER B. - Résultats d'une enquête prospective sur la pathologie iatrogène médicamenteuse du malade âgé.
Th. : Méd. : Dijon : 1981 ; 98.

(52) WORLD HEALTH ORGANISATION. - Health Care in the elderly : Report of the Technical Group on Use of Medicaments by the Elderly. Thorex, 29 september to 1 october 1980. Drugs, 1981, 22, 279-294.

TABLE DES MATIERES

	pages	pages
INTRODUCTION		1 à 3
CHAP I : LA PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE		4 à 13
I DEFINITION		
II HISTORIQUE		
III ORGANISATION		
IV CONCLUSION		
CHAP II : METHODES D'IMPUTABILITE EN PHARMACOVIGILANCE		14 à 31
I L'IMPUTABILITE INTRINSEQUE	17 à 27	
1) CRITERES		
A) Chronologiques		
a) critère 1		
b) critère 2		
c) critère 3		
B) Sémiologiques		
a) critère 4		
b) critère 5		
c) critère 6		
d) critère 7		
2) SCORES CHRONOLOGIQUES ET SEMIOLOGIQUES		
3) SCORE d'IMPUTABILITE INTRINSEQUE		
II L'IMPUTABILITE EXTRINSEQUE	27 à 29	
III PRINCIPAUX FACTEURS D'ERREURS DANS LA DETERMINATION DE L'IMPUTABILITE	29 à 30	

	pages	pages
IV CONCLUSIONS	30à31	
CHAP III : NOTRE ETUDE		32à150
I OBJECTIFS		33
II MATERIEL ET METHODES		34à48
1) LE SERVICE ACCUEIL-PORTE	34à42	
A) ORGANISATION		
a) Les locaux		
b) Le personnel médical		
c) Le personnel parmédical		
B) FONCTIONNEMENT		
a) Accueil et mode d'examen des patients		
b) Intérêt du service		
2) POPULATION EXAMINEE ET RETENUE	42à44	
A) POPULATION EXAMINEE		
B) POPULATION RETENUE		
* Critères d'inclusion des sujets étudiés		
3) DOSSIERS D'ENQUETE	44à48	
A) DEPISTAGE DES EFFETS SECONDAIRES		
* Méthodologie de recueil		
B) DIFFICULTES DE REALISATION		
III DISCUSSION ET COMMENTAIRES PAR CLASSES THERAPEUTIQUES		48à114
1) RENSEIGNEMENTS RECUEILLIS POUR CHAQUE EFFET SECONDAIRE RECENSE	48à51	

	pages	pages
A-CONCERNANT LE MALADE		
B-CONCERNANT LE(S) MEDICAMENT(S) EN CAUSE		
C-CONCERNANT LE(S) EFFET(S) SECONDAIRE(S)		
2) CLASSES THERAPEUTIQUES	51 à 112	
A- PSYCHOTROPES	52 à 66	
. ANTIDEPRESSEURS		
. NEUROLEPTIQUES		
. TRANQUILLISANTS		
. ANTIEPILEPTIQUES		
. ANTIPARKINSONIENS		
B- THERAPEUTIQUES A VISEE CARDIO-VASCULAIRE	67 à 80	
. DIGITALIQUES		
. THERAPEUTIQUES DIVERSES		
. ANTIHYPERTENSEURS		
C- DIURETIQUES SEULS OU ASSOCIES	81 à 88	
D- CORTICOIDES-ANALGESIQUES-ANTI-INFLAMMATOIRES ET APPARENTES	89 à 98	
E- ANTICOAGULANTS	99 à 103	
F- ANTIDIABETIQUES	104 à 106	
G- THERAPEUTIQUES DIVERSES	107 à 109	
H- ANTIBIOTIQUES	110 à 112	
3) CONCLUSIONS	113 à 114	
IV DISCUSSION		115 à 150

	pages	pages
1) FREQUENCE DES EFFETS SECONDAIRES MEDICAMENTEUX A- FREQUENCE GLOBALE B- ROLE DE L'AGE ET DU SEXE C- ROLE DES DIFFERENTES CLASSES THERAPEUTIQUES D- ROLE DES ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES	115à137	
2) GRAVITE POTENTIELLE A- JUSTIFICATION DU TRAITEMENT B- GRAVITE EVOLUTIVE-DECES C- DUREE MOYENNE DE SEJOUR	138à148	
3) CONCLUSIONS	149à150	
CHAP IV : MIEUX PRESCRIRE CHEZ LE SUJET AGE		151à158
CONCLUSIONS		159à162
ANNEXES		163à165
BIBLIOGRAPHIE		
TABLE DES MATIERES		

- TITRE DE LA THESE :

Responsabilité des médicaments dans la survenue d'effets inattendus ou toxiques : Essai d'étude de Pharmacovigilance sur 142 cas d'hospitalisations à CHALON sur SAONE.

- AUTEUR :

Françoise GAVANOU épouse GUILLEMAIN

- RESUME :

En 1983, dans le cadre d'une étude de 9 mois, 5 154 dossiers d'hospitalisation ont été établis au Centre Hospitalier de Chalon sur Saône. 142 correspondaient à des patients adressés par leur médecin à la suite d'accidents médicamenteux secondaires à leurs effets inattendus ou toxiques.

L'éventail des classes thérapeutiques administrées, celui du nombre de thérapeutiques associées, la notion de prévalence de monothérapies administrées à une population à dominante gériatrique et féminine, permettaient d'envisager un essai d'étude de Pharmacovigilance. Celui-ci a pour but de sensibiliser les médecins à la fréquence et à la gravité potentielle des effets indésirables liés à une polymédication, particulièrement nocive chez les personnes âgées, en raison de leur extrême sensibilité aux médicaments et à leurs interférences.

- MOTS-CLES :

Pharmacovigilance - hospitalisation - Chalon sur Saône - 1983 - médicament - effets indésirables - prévention - vieillard